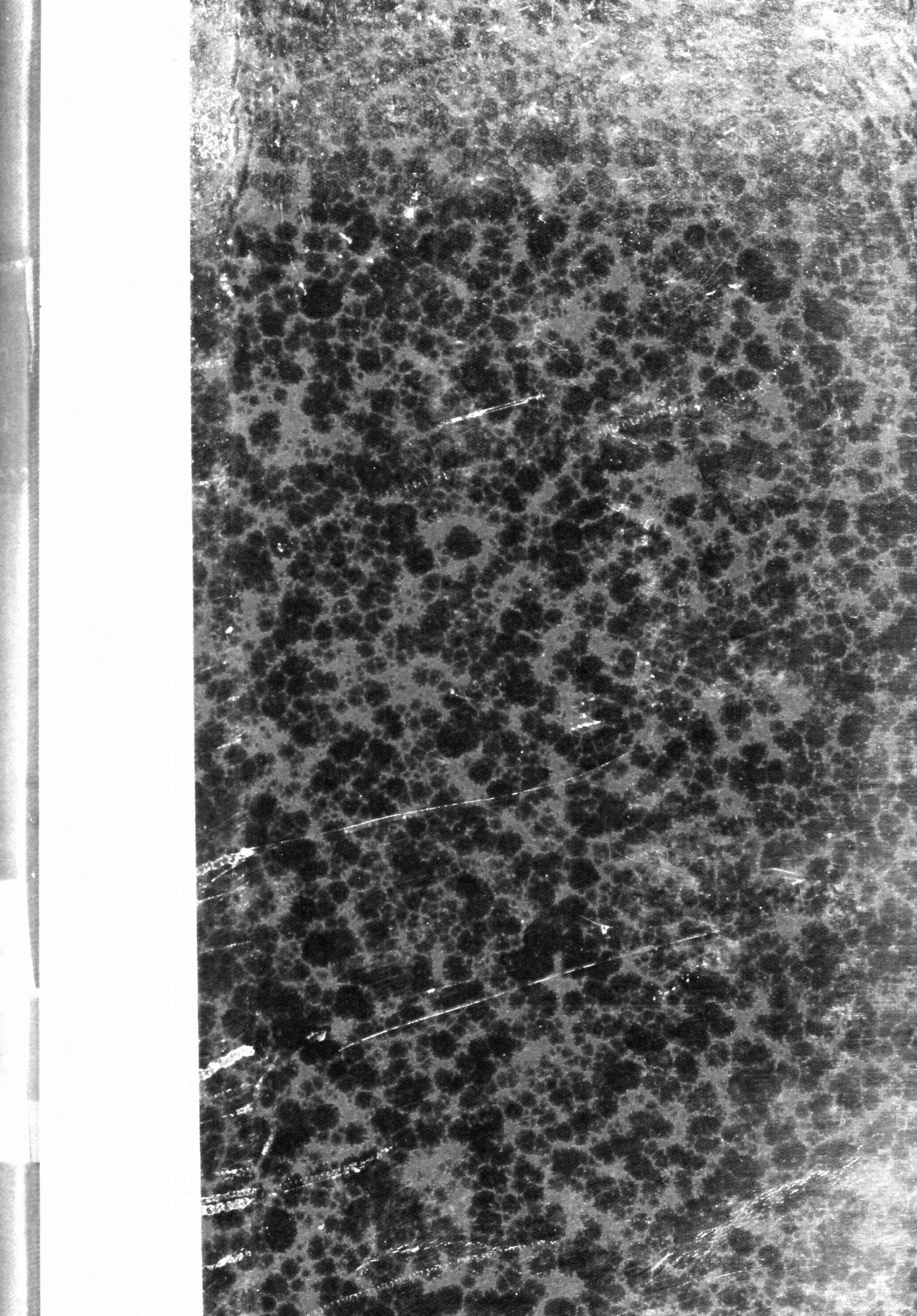
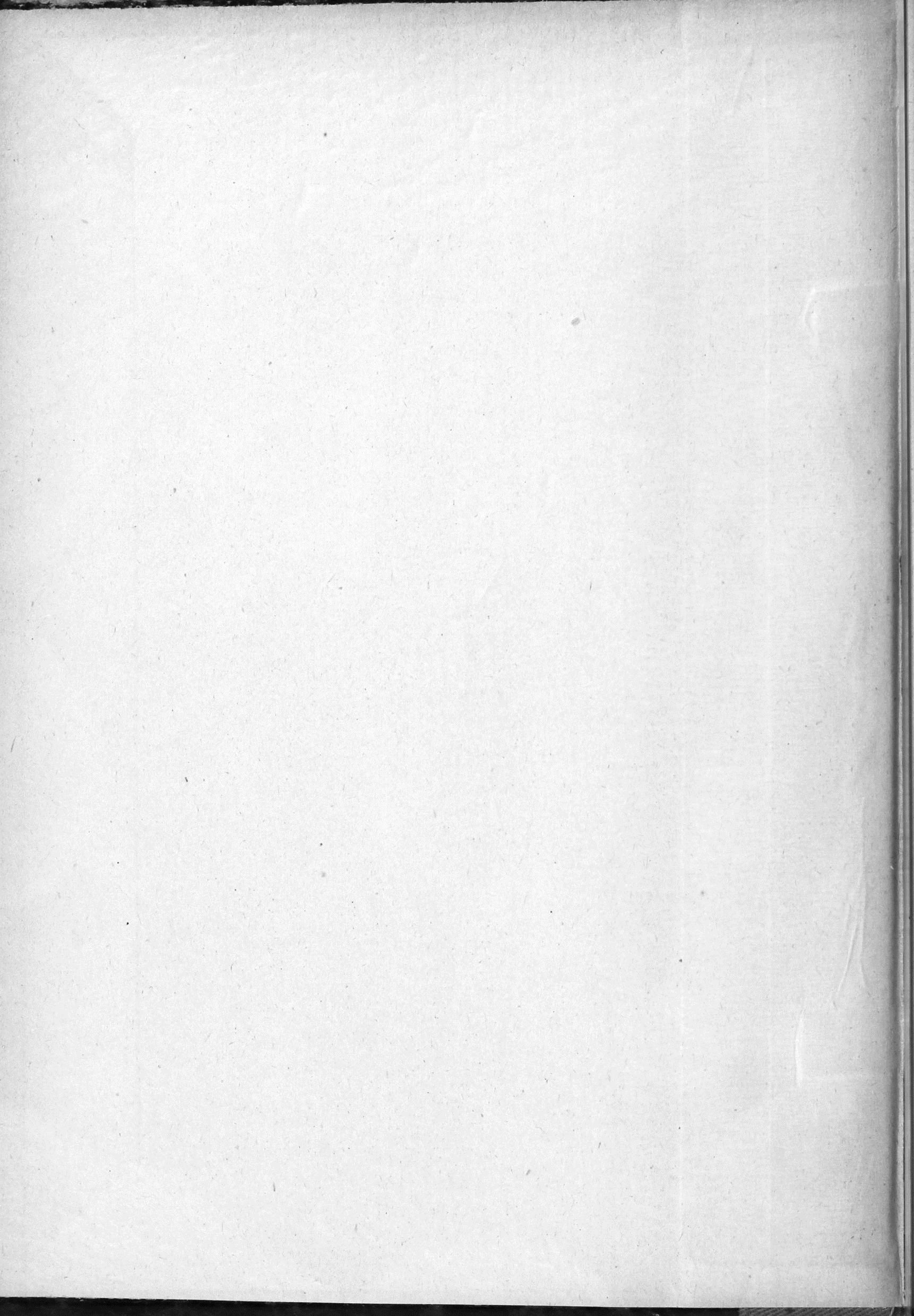




IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE



SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Vol. XXIX — Anno 1922

ROMA
N. 14 – Via Sistina – N. 14
–
1922

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXIX (1922)

Aiello dott. Giuseppe, III Sezione Medica e Laboratorio chimico dell'Ospedale « K. Elisabeth » di Vienna. Pag. 330.

Albertoni prof. Pietro, direttore incaricato della Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 349.

Artom dott. Gustavo, libero docente, assistente nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 42.

Biffis dott. Piero, libero docente, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica e di Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 286.

Calligaris dott. Giuseppe, libero docente nell'Università di Roma. Pag. 97.

Cincinata dott. Antonino, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Palermo. Pag. 319.

Cipriani dott. Carlo, Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pagina 426.

Dagnini dott. Giovanni, Centro neurologico militare di Bologna. Pag. 109.

D'Antona dott. Serafino, aiuto nella Clinica neuropatologica della R. Università di Siena. Pag. 81.

Dertil dott.ssa Luisa, assistente nella Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 391.

Divella dott. Michele, Clinica dermosifilopatica del R. Istituto di Studi superiori pratici e di perfezionamento in Firenze. Pag. 143.

Fanzio dott. Leonardo, Clinica Medica Generale della R. Università di Torino. Pag. 426.

Enderle dott. Carlo, assistente nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 673.

Frugoni prof. Cesare, direttore inc. del Regio Istituto di Patologia medica del R. Istituto di Studi superiori di Firenze. Pag. 179.

Furno prof. Alberto, libero docente, medico primario nell'Ospedale di Santa Maria Nuova in Reggio Emilia. Pag. 125.

Giannelli prof. Augusto, libero docente, Direttore del Manicomio provinciale di Roma. Pag. 496.

Margarucci dott. Oreste, libero docente, chirurgo primario al Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 496.

Marin dott. Pietro, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica e di Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 222.

Masci dott. Bernardino, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 163.

Maugeri dott. Carmelo, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 400.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pagg. 467, 564, 673.

Mino dott. Prospero, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Torino. Pag. 615.

Pastore dott. Salvatore, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 595.

Pergola dott. Mazzini, libero docente, Laboratorio di Micrografia e Batteriologia della Sanità pubblica. Pag. 610.

Petragnani dott Gianni, aiuto nel R. Istituto d'Igiene, Istituto di Studi Superiori di Firenze. Pagg. 30, 434, 446.

Philippson prof Luigi, direttore del R. Istituto dermosifilopatico della R. Università di Palermo. Pag. 155.

Pisani dott. Sante, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Studi Superiori di Firenze. Pag. 567.

Pontano dott. Tommaso, libero docente, aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 3.

Ricci dott. Angelo, medico degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 339.

Roasenda dott. Giuseppe, libero docente, assistente nell'Istituto di Neuropatologia della R. Università di Torino. Pag. 509.

Roccavilla dott. Andrea, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Modena. Pag. 540.

Sabatini dott. Giuseppe, libero docente, aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 519

Sabatucci dott. Francesco, libero docente, Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 235.

Saiz dott. Giovanni, medico primario nel Frenocomio Civico di Trieste. Pag. 62.

Silvestri dott. Silvestro, libero docente, assistente nella Clinica medica della Regia Università di Roma. Pag. 362.

Todde dott. Carlo, libero docente, primario nell'Ospedale provinciale di Cagliari. Pag. 488.

Trenti dott. Enrico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 3, 307.

Veraoni prof. Guido, aiuto, incaricato di Batteriologia nell'Istituto di Patologia generale di Bologna. Pag. 411.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1922 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO "

Volume XXIX (1922)

LAVORI ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE E CRITICHE.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

Anno XXIX Roma, 1 Gennaio 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Per il 1922.

Ai Medici Italiani,

Il successo crescente di 28 anni non basta ad ispirare al "POLICLINICO„ il programma per l'anno prossimo. Un nuovo spirito lo anima.

Il contatto tra le nazioni è divenuto più esteso, i rapporti più intimi: la scienza s'è sempre più internazionalizzata, ma la gara fra le nazioni, per il predominio, è più accesa. Analogamente sono venute imponendosi in ogni nazione le ragioni delle masse. E i medici, che hanno rappresentato la classe in cui l'individualismo ha resistito di più, sono anche essi ormai tratti nel vorticoso movimento sociale.

Il "POLICLINICO„ non è stato, e non si propone di divenire, una ordinata raccolta di scritti scientifici o di osservazioni cliniche con qualche notizia, in fine, per chiusa: è un organismo forte ed elastico, che ha saputo evolversi secondo i tempi, e che dall'esperienza di ieri è spinto a rinnovarsi nel domani.

Non accordando quartiere sotto nessuna forma nè alla **réclame** *di prodotti farmaceutici nè alle infatuazioni di persone o di scuole, ha accolto quanto di meglio dalle Università, dagli Ospedali, dai pratici sia delle città, sia delle condotte s'è venuto producendo. Nulla ha chiesto agli autori altro che la onestà dei propositi e la serietà dell'opera: ai suoi collaboratori ha concesso l'accuratezza della stampa e ha assicurato la grande diffusione in Italia ed all'Estero.*

Gli autori italiani hanno prediletto pertanto il "POLICLINICO„. Con una accurata cernita dei lavori, esso ha saputo mantenere quel prestigio che deve essere in cima del pensiero di chi sente italianamente e sa quanto ciascun popolo sta ora oprando e tentando per prendere il suo posto nel mondo. Parallelamente il nostro periodico ha adempiuto al dovere di offrire, agli studiosi da un lato, ai pratici dall'altro un sunto preciso di quanto nel mondo medico si produce di positivo e di utile.

Il "POLICLINICO„ intende di compiere, per questa duplice via, la grande missione di estendere ed elevare la coltura in Italia, di intensificare i rapporti della nostra medicina con la medicina internazionale.

Il carattere severamente clinico e prettamente italiano che alle due Sezioni **medica** *e* **chirurgica** *hanno impresso BACCELLI e DURANTE sarà mantenuto dai loro successori, i proff. VITTORIO ASCOLI e ROBERTO ALESSANDRI, depositari della tradizione clinica dei grandi maestri e propulsori fecondi di idee e di sane energie. Più immediato, più vivo sarà l'influsso dei nuovi direttori. I fascicoli mensili avranno un numero cresciuto di pagine per costituire il vero archivio delle più importanti memorie originali, e per dare posto a riviste su argomenti scientifici, che nel momento, giovano più al progresso delle idee che non all'esercizio pratico

La Sezione Pratica, nata per armonico complemento delle due Sezioni scientifiche, e assorta presto all'indipendenza, per soddisfare alle giuste esigenze del medico nella coltura, nella vita professionale e nell'orbita sociale, seconderà e ancor più di prima si farà iniziatrice di quelle riforme, nel sistema dell'assistenza ai malati e nell'assestamento nuovo della nostra classe, che meglio convengono al miglioramento economico e morale dei medici. Essa sola, la Sezione Pratica, è sufficiente, sia per arricchire l'esperienza del medico, sia per assicurarne la protezione. Le riviste sintetiche e critiche originali che mettono il lettore a giorno di singole importanti questioni cresceranno di numero e di varietà; si avranno contributi di quelle lezioni dei nostri clinici, le quali costituiscono una legittima aspirazione dei medici pratici che nell'insaziato desiderio di sempre perfezionarsi sentono la nostalgia dei maestri amati. Meglio nutrita nelle sue rubriche, aumentata di pagine e stampata, in carta migliore, la Sezione Pratica sarà più che mai settimanalmente attesa con desiderio dal medico pratico, da anni abituato al puntuale arrivo del suo giornale.

Il "POLICLINICO„ per la robusta struttura e per la potente organizzazione amministrativa ha superato senza scosse l'aspro periodo della guerra e del dopo guerra: riprende ora con rinnovati ardimenti il suo apostolato per la elevazione e per la tutela della classe medica, per l'immancabile — se pur contrastato — rifiorimento dell'Italia unita.

LA REDAZIONE.

Roma, 1° dicembre 1921.

L'incremento incessante nel numero degli abbonati ci è cagione di vivo compiacimento, poichè esso attesta come di anno in anno si rafforzino, si consolidino e si estendano il favore e la stima della grande Famiglia medica italiana verso il nostro Giornale.

Con fede costante, immutabile, fervida, abbiamo affrontato i gravissimi ostacoli oppostici dalla guerra e dall'immediato dopoguerra e li abbiamo superati. Temprati al lavoro, proseguiremo con maggior lena, tranquillità e sicurezza per la nostra via.

Cedendo alle sollecitazioni della Redazione e degli abbonati concederemo, ogniqualvolta le esigenze lo richieggano, un maggior numero di pagine nella Sezione Pratica, affinchè questa possa accogliere un materiale sempre più copioso e più vario; miglioreremo anche la carta, per rendere più dignitosa la veste del Giornale. Tutto ciò faremo senza chiedere nuovi sacrifici ai lettori, poichè non ci avvince alcuna preoccupazione di materiale interesse, ma ci governa il proposito di dedicare al Giornale, cui siamo affezionati, tutte le risorse di cui esso può disporre.

Le due Sezioni Medica e Chirurgica saranno pure stampate in carta migliore ed ampliate in modo da rispondere appieno alle esigenze degli studiosi e dei pratici più colti; esse accoglieranno anche Riviste Sintetiche, Critiche ed Analitiche sui problemi più nuovi e più vivi della Patologia e della Clinica. Il prezzo d'abbonamento alle due Sezioni viene di poco aumentato; ma resta tuttavia tale da non giungere neppure alla *metà* di quanto costano altri periodici del genere.

L'Amministrazione, inoltre, non cesserà di procurare nuovi vantaggi ai suoi abbonati, offrendo loro, a prezzi di favore, utilissime pubblicazioni ed abbonamenti cumulativi a vari importanti periodici d'indole speciale; mettendoli con ciò in grado *di rivalersi in buona parte di quanto essi spendono per l'abbonamento al* POLICLINICO.

L'AMMINISTRAZIONE.

ABBONAMENTI PER IL 1922.

		ITALIA	ESTERO
Singoli:			
(1)	Alla sola sezione pratica (settimanale)	Lire **50**	Lire **75**
(1*a*)	Alla sola sezione medica (mensile)	Lire **35**	Lire **45**
(1*b*)	Alla sola sezione chirurgica (mensile)	Lire **35**	Lire **45**
Cumulativi:			
(2)	Alle due sezioni (pratica e medica)	Lire **75**	Lire **110**
(3)	Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	Lire **75**	Lire **110**
(4)	Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	Lire **90**	Lire **125**

L'abbonamento è impegnativo per tutto l'anno, ma può essere pagato in due rate semestrali anticipate.

Saremo assai grati ai Signori abbonati che invieranno subito l'importo dell'abbonamento pel 1922, perchè ciò agevolerà molto il nostro lavoro amministrativo e la conseguente puntuale spedizione dei fascicoli.

Indirizzare vaglia Bancari e cartoline-vaglia sempre al nome del Cav. LUIGI POZZI - Via Sistina, 14 - ROMA VI

Per gli abbonamenti cumulativi e per le pubblicazioni a prezzo di favore, vedere all'ultima pagina del testo

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

La Setticoemia Meningococcica.

Prof. dott. TOMMASO PONTANO, aiuto - Dott. ENRICO TRENTI, assistente.

L'indagine bacteriologica e lo studio clinico dei malati hanno portato due importanti progressi, in questi ultimi anni, nel campo dell'infezione meningococcica: uno riguarda la più esatta conoscenza del germe, che non può essere più inteso come un unico tipo, ma come il rappresentante di un gruppo di tipi ben definiti per caratteri peculiari; l'altro riguarda la conoscenza esatta della clinica dell'infezione, non più ristretta alla localizzazione meningea ma estesa alla infezione generale, sia che questa preceda la localizzazione meningea, bacterioemia, sia che costituisca tutta l'infezione in sè, « sepsi meningococcica ». Due grandi progressi nel campo dottrinario che si ripercuotono beneficamente e sulla diagnostica e sulla terapia delle malattie da infezione.

LE VARIETÀ DEI MENINGOCOCCHI.

Il meningococco, descritto da Marchiafava e Celli nell'84, descritto e coltivato da Weichselbaum nell'87, è stato dalle ricerche successive esattamente differenziato dagli altri germi che potevano determinare la meningite purulenta cerebrospinale; i lavori di Lingelsheim (1905) aggiungevano, col metodo della fermentazione degli zuccheri, un dato ancora che sembrò per un momento risolutivo a precisare la diagnosi bacteriologica con i cocchi ospiti del faringe Gram-negativi. La morfologia infatti (diplococco intracellulare) e il carattere

tintoriale (Gram-negativo), bastavano ad identificare il germe ritrovato nel liquido cerebrospinale; altre prove, come l'agglutinazione, i caratteri culturali e fermentativi davano una certa garanzia per l'identificazione del meningococco isolato dal muco faringeo; quando sulla questione sembrava fosse stata detta l'ultima parola, il Dopter descrisse, accanto al tipico meningococco, altre varietà, egualmente patogene per l'uomo, identiche in tutti i caratteri morfologici, culturali, tintoriali, fermentativi, ma differenziabili perchè agglutinabili non dal siero comune antimeningococcico, ma solo da sieri speciali preparati, usando come antigene il germe isolato; a queste varietà di meningococchi, per il loro comportamento, il Dopter diede il nome, a simiglianza di quanto era stato fatto per il tifo, di *parameningococchi*.

La scoperta del Dopter, il quale aveva trovato tali germi similari nel faringe di malati e di portatori, ebbe rapida conferma nello studio più esatto e rigoroso dei germi isolati nel liquido cerebrospinale dei meningitici ed in quelli isolati dal sangue. Da Carnot e Marie infatti poco dopo (1910), da Menetrier rispettivamente fu riconosciuto che i parameningococchi possono dare delle sepsi generali con manifestazioni cutanee del tipo della porpora, e delle localizzazioni meningee che non permettono differenziazione alcuna dalla classica meningite cerebrospinale epidemica meningococcica.

Mery, Barral, Coulomb et Couton, Widal et Weissenbach, Chevrel, Salin et Reilly, pubblicarono dati casistici che si trovano raccolti nella tesi di Dujarric de la Rivière del 1912. Seguendo i risultati forniti dalle prove agglutinanti il Dopter distinse tra i parameningococchi varietà differenti; egli trovò che un siero preparato con un tipo di para-meningococco non mostrava proprietà agglutinanti per un altro tipo e viceversa; col suo collaboratore, il Pauron, Dopter ammise l'esistenza di almeno tre tipi di parameningococchi, che egli denominò *parameningococco* α, *parameningococco* β, e *parameningococco* γ. Con la saturazione delle agglutinine, con la prova delle bacteriolisine specifiche Dopter e Pauron poterono darne la dimostrazione e confermare la reale esistenza di almeno tre tipi di parameningococchi.

Questa tendenza a distinguere i vari gruppi di meningococchi trovò sostenitori rapidamente in America, in Inghilterra, in Francia. Elser e Huntoon, Wollstein ed altri trovano infatti notevoli differenze nel comportamento dei varî stipiti di fronte ai sieri immuni, e questa tendenza a differenziare i meningococchi in gruppi, senza mutare il nome al germe come aveva fatto Dopter, ha attualmente i suoi sostenitori in Gordon e Murray in Inghilterra, in Nicolle Debains e Jouan in Francia.

Gordon, in collaborazione col Murray, studiando 32 stipiti di meningococco per mezzo delle agglutinine e della saturazione delle agglutinine poterono distinguere i meningococchi in quattro tipi che denominarono Tipo I, II, III, IV, di cui il I ed il II erano i più frequenti, il III ed il IV più rari, però il I era più affine al III, il II più affine al IV.

Tulloch seguendo la stessa via di indagine trovò che i meningococchi si potevano distinguere in due tipi o varietà: I e II; e dello stesso parere si era già mostrato Ellis. Flack, Glower confermarono le indagini di Gordon. Park e Williams, pur con riserva circa la rigida classificazione in soli quattro di-

stinti gruppi, consentirono però nel concetto generale dell'esistenza dei gruppi di meningococchi ben differenziabili per mezzo delle agglutinine e col metodo dell'assorbimento delle agglutinine.

Anche i resultati ai quali giunse Nicolle coi suoi collaboratori concludono per l'esistenza di quattro tipi di meningococchi che egli chiamò colla denominazione di Men. A, Men. B, Men. C, Men. D.

Sebbene il nome sia stato vario, a seconda dei vari autori, tuttavia in tutte queste ricerche il metodo di Dopter e le sue conclusioni hanno trovato chiara conferma. Non si ha un solo meningococco, ma ne esistono varietà o meglio tipi, di cui quattro, nelle ricerche degli autori, sono, almeno finora, quelli che prevalgono. Una certa corrispondenza esiste tra le varie denominazioni:

il meningococco Tipo di Dopter corrisponde al meningococco *A* di Nicolle, al Tipo I di Gordon;

il parameningococco α di Dopter corrisponde al meningococco *B* di Nicolle, al Tipo II di Gordon;

il parameningococco β di Dopter corrisponde al meningococco *C* di Nicolle;

il parameningococco γ di Dopter corrisponde al meningococco *D* di Nicolle;

i tipi III e IV di Gordon rappresentano più dei sottotipi (il III del I, il IV del II) anzi che dei veri tipi confrontabili col *C* e col *D* di Nicolle.

Gli autori americani recentissimi hanno ancora portato modificazioni nella nomenclatura e nella corrispondenza dei vari tipi descritti: i bacteriologi del Rockefeller Institute applicano il termine « para » a quelli del tipo I di Gordon e il termine « normale » a quelli del tipo II, parlano di gruppo eterogeno per il tipo IV e per il III. Tale variazione di linguaggio a seconda dei vari paesi non è adatta a portare progresso ma solo confusione nella lettura dei vari contributi in un argomento, in cui fortunatamente gli studiosi hanno trovato un vero accordo nel nucleo del problema. Anche in Italia allo studio recente, compiuto dal dott. Caldarola nell'Istituto Bacteriologico della Direzione di Sanità di Stato, su 21 ceppi di meningococchi, isolati da malati di meningite cerebrospinale e conservati nel laboratorio, 9 ceppi sono resultati del tipo *A* di Nicolle; 9 del tipo *C*, 1 del tipo *B*, uno ha dato resultato dubbio; uno, infine, non era riferibile a nessuno dei tipi di Nicolle.

I fatti fondamentali veduti con netta chiarezza da Dopter sono adunque stati da tutti confermati, e prove ulteriori per opera di Dopter e collaboratori sono state aggiunte a quelle della agglutinazione: *a*) la saturazione delle agglutinine per quei germi che erano agglutinati da più qualità di sieri e per i sieri che si mostravano forniti di coagglutinine e di agglutinine non specifiche; *b*) il riscaldamento a 55° per rendere più manifesta la reazione ed evitare le reazioni non specifiche; *c*) la prova bacteriolitica a simiglianza di quanto Pfeiffer insegnò a fare per il vibrione colerico iniettandolo nel peritoneo della cavia insieme col siero specifico; *d*) la prova di Bordet e Gengou applicata al riconoscimento del germe servendosi come antigene dei vari tipi di meningococchi; *e*) la prova della vena giugulare, o come si potrebbe chiamare delle lisine; *f*) la prova delle precipitine secondo Vincent e Bellot, o col metodo zonale.

La conquista compiuta, pur lasciando al metodo agglutinativo il posto migliore come espediente facile non solo ma come il mezzo più sicuro per l'identificazione del tipo, ha avuto così nuove e più larghe garanzie. A proposito di meningococchi adunque, come per opera di Cole e Dochez a proposito dei pneumococchi, è dato ormai di affermare che non esiste un meningococco solo, ma esistono tipi di meningococchi. Sarebbe, allo stato attuale delle cose, non esatto affermare che uno è il meningococco tipo o normale e che gli altri sono tipi aberranti o parameningococchi secondo la classificazione del Dopter; i meningococchi hanno le medesime proprietà morfologiche tintoriali, culturali, fermentative; caratteri differenziali, per cui possono essere riconosciuti, sono solo alcune proprietà biologiche (agglutinazione, ecc.); varia è la percentuale dei varî tipi nelle differenti epidemie e forse per le differenti localizzazioni della malattia. Ma se la frequenza potè sembrare al Dopter ragione sufficiente per denominare uno come il vero meningococco e scelse il più frequente da lui trovato come causa di malattia, tale concetto attualmente perde del suo valore, dacchè si è visto che alcune epidemie sono determinate da uno dei tipi ritenuto aberrante più che da quelli ritenuti veri. Meningococchi tutti e patogeni, i quattro tipi finora bene identificati possono essere solo denominati con una serie successiva di lettere come, p. es., il Nicolle ha preferito di fare. A noi pare che la nomenclatura del Nicolle debba prendere il posto nel linguaggio bacteriologico, e che debbano, per evitare confusioni, essere abbandonate tutte le altre. Ad essa ci atterremo nel nostro contributo.

Alla classificazione dei varî tipi di meningococchi non può essere attribuito un puro valore dottrinario in bacteriologia; la nozione ha avuto una larga ripercussione in immunologia, poichè si è visto che la stessa specificità nell'agglutinazione, che divide i varî tipi di meningococchi, si estende ai sieri curativi, per cui, contro una infezione di un determinato tipo è necessario l'uso del siero corrispondente: in questa affermazione trova forse ragione la delusione curativa, che, nelle mani di ogni medico pratico, ha dato la sieroterapia monovalente in passato, nella meningite cerebrospinale epidemica. L'indagine bacteriologica ha così perduto la sua semplicità classica, di fronte ad un caso di infezione meningococcica: alla esattezza della ricerca bacteriologica è legata come logica conseguenza la razionalità della sieroterapia.

L'Infezione meningococcica.

Il meningococco è stato per parecchi anni, forse un decennio, considerato come l'agente d'una malattia localizzata alle meningi. L'ipotesi che il germe penetrato nell'anello linfatico faringeo e specialmente nella tonsilla faringea, o che più semplicemente giunto nelle narici, attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide o attraverso lo sfenoide e per via linfatica giungesse nelle meningi, determinando in esse flogosi purulenta, ha per lungo tempo tenuto il campo incontrastata. Il meningococco non era stato ancora riscontrato nel circolo sanguigno, nè gli studiosi avevano ancora di proposito affrontato il problema. L'osservazione dell'Osler di artrite purulenta, nel corso della meningite cerebrospinale, nella quale la dimostrazione del meningococco nel sangue, nel li-

quor, nel liquido articolare appare circondata da sufficienti garanzie, pose il problema dell'invasione del circolo da parte del germe. Le osservazioni di Jäger, di Salomon, di Gwin, seguite da numerose altre, a breve distanza di anni, dimostrarono che la bacterioemia meningococcica può precedere la meningite, o accompagnarla, che essa può assumere la forma di sepsi generale (Liebermeister) senza localizzazioni; che può essere deviata da episodî, i quali danno figura alla malattia, per localizzazioni in altri organi che non siano la meninge come l'*endocardio* (Schottmuller), la *sierosa articolare* (Herford), l'*occhio* (Netter e Salanier), la *pleura* (Monziolos e Loiseleur), il *polmone* (polmoniti e broncopolmoniti) (Holm e Davison-Holm, Davison ed Emmon). La casistica adunque, che in questi ultimi anni si è arricchita, ha permesso, in un trentennio di esperienza, di chiarire molti punti legati al problema dell'infezione meningococcica.

Il concetto semplicistico dell'infezione meningea per via linfatica non basta più ai bisogni delle conoscenze moderne: accanto alla *meningite, clinicamente malattia primitiva,* hanno trovato posto le *meningiti secondarie* ad inzione meningococcica generalizzata, le *sepsi meningococciche* con *localizzazioni extrameningee,* le *sepsi meningococciche pure.*

La patogenesi della meningite cerebrospinale stessa, la quale spesso ha nella sua figura clinica tutta la suggestione di una malattia primitiva della meninge, subisce *nelle indagini dei bacteriologi* e nello *studio clinico* accurato, una sicura evoluzione. Clinicamente infatti non di rado la meningite è preceduta da segni dell'infezione generale (erpes, porpora, affezioni articolari); prima che si annunzi la sintomatologia meningea è di corrente osservazione un periodo più o meno lungo di sintomi generali d'infezione; numerosi casi d'infezione generale d'altra parte sono seguiti assai tardi da localizzazione meningea con sicuro reperto bacteriologico. Lo studio bacteriologico dei casi sporadici, e delle epidemie fino a qualche anno fa non aveva permesso di affrontare il problema con sicuro resultato. Solo negli ultimi anni, durante la guerra, hanno potuto essere istituite indagini sistematiche: *a*) con la *ricerca nel sangue del meningococco* in tutti i casi di meningite, e prima ancora che i sintomi meningei insorgessero, nei giorni che hanno preceduto la sindrome di localizzazione; *b*) con la ricerca del meningococco stesso nell'esantema e nell'erpes così frequente manifestazione della meningite cerebrospinale. Le ricerche culturali su tutti i casi di infezioni febbrili, in agglomerati umani, durante un periodo epidemico, hanno permesso di portare l'indagine su malati nello stadio dell'invasione, quando ancora la meningite non si era stabilita.

Tali condizioni ha realizzato lo Herrick: egli, in occasione di una epidemia in un campo militare, ha potuto praticare sistematicamente e precocemente la emocultura in tutti gli ammalati febbrili: su 315 casi nella metà circa (nel 40 % dei casi) la diagnosi per mezzo dell'emocultura, fu fatta prima che si sviluppasse la meningite; nel 5 % dei casi accertati, la meningite non si sviluppò affatto. Già in altro contributo l'A. aveva trovato che almeno nel 45 % dei casi si poteva dimostrare lo stadio premeningitico o di bacte rioemia accertata, o che « salvo qualche eccezione la manifestazione meningi tica è preceduta da un periodo che va da qualche ora a qualche giorno, ecce-

zionalmente a settimane, di infezione generalizzata ». L'A. pensa perfino che la meningite nell'infezione meningococcica « is a medical emergency » e che l'infezione meningococcica deve essere intesa come una invasione del circolo sanguigno, una sepsi sul principio per un periodo che raggiunge 18 ore o più, talora meno. Più tardi è un processo localizzato, ordinariamente delle meningi non infrequentemente altrove ».

Alle stesse conclusioni sono giunti con recenti ricerche Landry e Hamley, il Russell. Ma dimostrare il germe nel sangue in un periodo premeningitico, se chiarisce le vie che il germe segue per giungere alla meninge, non autorizza a tirare le conclusioni alle quali arriva lo Herrick. Bacterioemia transitoria, non è sepsi; il concetto della setticoemia è subordinato non solo alle possibilità che il germe si ritrovi nel circolo, ma alla sua riproduzione in circolo e alle conseguenze cliniche dell'infezione. Concepire quindi la meningite come una setticoemia con localizzazione di predilezione, è sorpassare i limiti imposti dai resultati ottenuti. Le ricerche moderne autorizzano a pensare che nella patogenesi della meningite cerebro-spinale epidemica preceda un periodo di bacterioemia alla localizzazione meningea. Nè la distinzione apparirà teoretica, se si considerino i vantaggi che la terapia serica può rendere, diversamente condotta, contro un processo localizzato, o contro una sepsi generalizzata. L'indagine bacteriologica di altri elementi, come le manifestazioni purpuriche, l'erpes, le affezioni articolari, dànno altri argomenti utili per un giudizio di orientamento, se pur non decisivo allo stato attuale delle conoscenze.

In realtà lo studio delle petecchie (Netter e Salanier, Renault e Cain, Netter-Salanier e Wolfrom, Netter-Salanier e Blanchier-Ghon, Sharpe, Pick), dell'erpes (Drigalsky, Durand, Herford) ha dimostrato la presenza del meningococco in queste manifestazioni cutanee, che devono essere considerate come vere localizzazioni e non come espressione tossica dell'infezione meningococcica. Tali manifestazioni, quasi costanti nelle sepsi meningococciche, possono ritrovarsi nel corso della meningite cerebrospinale, precocemente o tardivamente; anche a localizzazione avvenuta adunque il concetto di sepsi deve persistere in alcuni casi di meningite cerebro-spinale epidemica.

Lo studio della clinica dell'infezione meningea, corredato dai risultati della ricerca bacteriologica moderna, porta a ritenere che, diversamente da quanto per il passato si riteneva, si svolgano le cose nell'infezione meningococcica:

1° La localizzazione meningea è preceduta dall'invasione sanguigna meningococcica (bacterioemia transitoria).

2° Questa può invece persistere durante tutto il decorso della meningite, ed aggiungere i segni dell'infezione generale a quelli della localizzazione meningea.

3° L'invasione sanguigna può, come pura sepsi meningococcica, mantenersi durante tutto il decorso dell' infezione, senza cioè localizzazione delle meningi o in altri organi. (Liebermeister).

4° Può invece localizzarsi in altri organi (endocardio, articolazioni) lasciando indenne la meninge.

5° Può tardivamente localizzarsi nelle meningi dopo un lungo decorso, nel quale le manifestazioni cliniche e le ricerche bacteriologiche sono state solo l'espressione d'un'infezione generale.

Come l'unicità del meningococco ha ceduto il posto alla pluralità dei tipi di meningococchi (quattro finora), il rigido concetto della meningite cerebrospinale, come malattia localizzata, subisce una radicale trasformazione; essa non è più malattia primitivamente localizzata, ma la bacterioemia meningococcica è la regola; segue ad essa la meningite cerebrospinale; può la bacterioemia persistere pura e dare tutte le note della sepsi meningococcica, può dare localizzazioni extrameningee.

Le direttive terapeutiche non possono mantenersi nei ristretti limiti delle regole dettate da tempo, se tali concetti vengono accettati; e la sieroterapia specifica contro un solo tipo di meningococchi, e la sieroterapia intrarachidea devono apparire insufficienti; l'indagine clinica da una parte e la ricerca bacteriologica dall'altra devono mirare e all'esatta investigazione del tipo di meningococco, e alla determinazione della estensione dell'infezione, se la terapia vuol poggiare su basi razionali.

Un caso di nostra osservazione, che fu oggetto di lezione del nostro maestro prof. Ascoli, studiato lungamente e con larghezza di mezzi nella Clinica medica di Roma, ci offre occasione a considerazioni cliniche di utilità diagnostica e ci offre il destro di discutere un raro reperto del liquido cerebrospinale associato alla sintomatologia di una meningite. La importanza del caso promana dalla insistenza delle nostre ricerche bacteriologiche, che eliminano dubbi emessi da altri autori a proposito di reperti discordanti dalla comune esperienza, e contradicono ad affermazioni, non corredate da prove sufficienti.

Meningococcemia con sindrome meningitica tardiva; e con liquido cerebrospinale purulento asettico.

Si tratta di un malato di 28 anni (P.... A....), carrettiere, ricoverato in clinica il 19 marzo 1920, che nulla di importante ricorda nell'anamnesi familiare e personale remota. Nel 1915, mentre prestava servizio militare, fu inviato ad Avezzano in occasione del terremoto Marsicano e rimase sepolto sotto le macerie, mentre era addetto alla demolizione di una casa. Ricoverato all'Ospedale per ferite perineali e scrotali, ebbe broncopolmonite che lo tenne a letto per circa due mesi. Prestò poi servizio militare fino al 1919, anno in cui fu congedato. Stette bene fino al 15 marzo 1920, giorno in cui, mentre attendeva al suo lavoro, in pieno benessere, fu improvvisamente colto da intenso brivido che lo costrinse a mettersi a letto: il brivido durò per circa tre quarti d'ora, la temperatura ascellare salì a 40° e scese al mattino al normale con profuso sudore. Non dolori, non disturbi gastrointestinali, solo tosse secca insistente. Nel pomeriggio del giorno seguente si ripetè il brivido, la temperatura salì di nuovo verso i 40° e poi scese nella notte di nuovo con sudore. Fino al suo ingresso in Clinica, per 4 giorni cioè, la febbre mantenne i medesimi caratteri, senza essere accompagnata da altri sintomi.

L'ammalato è modico bevitore e fumatore, nega lues ed altre malattie veneree, è celibe.

L'esame del malato, all'ingresso in clinica, dà:

Scheletro regolare, nutrizione scaduta, cute pallida senza edemi, ricoperta da una eruzione di chiazze e di papule di colorito rosso vivo purpurico. Gli elementi dell'esantema cutaneo sono di varia grandezza, non superiori al diametro di una lente, occupano specialmente la cute che copre le articola-

zioni delle spalle, dei gomiti, delle anche, delle ginocchia, del collo dei piedi; sono raggruppati ma non confluenti, non scompaiono colla pressione, sebbene divengano più pallidi. Non sono pruriginose, non si notano su di esse segni di desquamazione, non mostrano u rapporto evidente con i bulbi piliferi. A giudicare dal colorito appariscono quasi tutti della stessa età.

Polso 66. *Respiro* 24. *Temperatura* 37°2.

La *lingua* è umida patinosa, il *faringe* arrossato e con deposizioni fibrino-purulente sul fondo. Non esantema sul palato e sulla mucosa boccale.

Torace ben conformato: a carico dei *polmoni* si nota solo una lieve riduzione di suono sulla fossa sopraspinosa di destra, con fremito leggermente aumentato, con murmure diminuito e qualche ronco e qualche scricchiolio alla ascoltazione nelle profonde respirazioni. Anche anteriormente, nella fossa sottoclavicolare D, si ascolta qualche rantolo e qualche sibilo, senza variazioni apprezzabili di suono. L'esame radioscopico non dimostra alterazioni dell'apparato respiratorio, se si eccettui un leggero opacamento, senza caratteri particolari dell'apice destro. Il *cuore* è nei limiti, i toni sono netti, l'azione cardiaca ritmica, il polso un po' raro, ritmico, a pressione media. Il *fegato* si palpa un po' ingrandito in basso a tre dita dall'arco costale sull'emiclaveare senza caratteri particolari, in alto alla 6ª costola. La *milza* ingrandita deborda un dito dall'arco costale, nelle inspirazioni, aumentata di consistenza, indolente, in alto all'8ª costola sull'ascellare media. L'*addome* è trattabile, non meteorico, indolente, senza liquido. Micropoliadenia in tutte le stazioni linfatiche; sui genitali esterni, si notano cicatrici da traumi pregressi tra l'asta e lo scroto.

L'*esame del sistema nervoso* nulla rivela a carico dei nervi cranici, dei riflessi, della motilità attiva e passiva degli arti superiori ed inferiori; nulla a carico della sensibilità superficiale e profonda, indolenti i nervi alla compressione, indolente la percussione cranica e la regione nucale; nulla a carico dei sensi specifici e del fondo dell'occhio.

L'esame delle urine è negativo chimicamente e microscopicamente.

L'esame del sangue ripetutamente negativo per la malaria.

La reazione di Wassermann positiva completa, controllata con sette antigeni di fegato eredoluetico.

Le sierodiagnosi, praticate in 9ª giornata, negative per il tifo, paratifo A, paratifo B, melitense.

L'esame dell'espettorato, mucoso, con qualche blocchetto purulento, negativo per il bac. di Koch.

La cutreazione negativa (Alt Tub. Koch 20 %).

L'esame del sangue dà: Emazie: 4,300,000; Leucociti 20,000. Valore globulare 0,90. Formula: Polimorfonucleari neutrofili 66 %, basofili ed eosinofili 0 %; Linfociti 23 %; Monociti 11 %.

L'emocultura: praticata all'ingresso in clinica, negativa. Nei primi due giorni di degenza la *temperatura* (v. grafica) giunge a 40°, alla sera, scende a 37 al mattino con profuso sudore, risale con brivido a 40°5 per scendere di nuovo a 37 al mattino con sudore. La *diuresi* si compie bene (1200 di urina nelle 24 ore), l'*alvo* stitico. La *puntura lombare* dà liquor a forte pressione (a zampillo) limpido, incolore; se ne estraggono 20 cc. Reazione di Nonne debolmente positiva; albumina 0,50 per mille. Nel sedimento rarissimi linfociti, non germi, non bacilli di Koch, non formazione di reticolo. La reazione di Wassermann del liquor negativa; negativa la cultura.

Nel nostro malato i dati anamnestici e quelli ricavati dall'esame obbiettivo e dagli esami di laboratorio si possono riassumere brevemente: la malattia, insorta improvvisamente, era caratterizzata da febbre intermittente a tipo palustre (quotidiana), da un esantema eritemo-papuloso purpurico in parte emorragico, con modico tumore di milza e lieve ingrandimento del fegato. Nessun disturbo a carico di apparecchi o di organi: si poteva facilmente escludere una infezione malarica, per la quale deponevano la febbre intermit-

tente quotidiana e il tumore splenico oltre che per ragioni epidemiologiche (si era in marzo e l'ammalato negava malaria) perchè l'esame del sangue fatto in diverse ore del giorno, ripetutamente, era negativo. Contro l'ipotesi di una sepsi tifica o paratifica o melitense erano riuscite negative emocultura e sierodiagnosi (quest'ultimo fatto però aveva poco peso poichè si era ancora in 9ª giornata), ma esisteva una forte leucocitosi (20,000), che non si ha mai in simili infezioni. La reazione di Wassermann positiva e le manifestazioni cutanee misero in campo l'ipotesi di una lues: in essa è possibile la febbre, la leucocitosi, l'esantema, anche in assenza di qualsiasi dato anamnestico o di qualsiasi altra manifestazione recente o lontana. Ma l'esantema non aveva i caratteri dell'esantema luetico e per il colorito e per la distribuzione; tale fu il giudizio del prof. Ducrey che definì l'esantema del tipo eritematoso-emorragico. Quindi la Reazione di Wassermann o era l'esponente di una sifilide ignorata, che però nulla aveva che fare con l'attuale malattia, oppure essa era l'esponente di un grave disturbo nell'equilibrio del ricambio dei lipoidi, prodotto dalla malattia in atto e quindi era da considerare come una reazione spuria.

L'esantema, la negatività dell'esame del torace e della cutireazione nei primi giorni dell'infezione, in un soggetto indenne per il passato e per dati familiari, se pure non erano argomenti tali da rinunzare ad una setticemia tubercolare, non permettevano però di adottare il sospetto come diagnosi verosimile.

Per i caratteri della febbre, per l'esantema, per il tumore della milza noi ritenemmo di trovarci davanti ad un caso di sepsi da germe non ancora determinato, e a questo scopo indirizzammo le nostre ricerche, tentando una nuova emocultura con prelevamento di una certa quantità di sangue (10 cmc.) durante l'acme febbrile.

Ma il giorno 24 marzo, a distanza cioè di 8 giorni dall'inizio della malattia, il paziente cominciò ad accusare intensa cefalea, specialmente frontale e qualche conato di vomito dopo l'ingestione degli alimenti. L'esame però dei nervi cranici, negativo, ben reagenti le pupille, non rigidità nucale, nè dolenzia alla pressione, solo nei movimenti di flessione esagerata del capo si suscita dolore nella regione cervicale, evidente il sintomo di Kernig, non dolore alla compressione e alla percussione cranica. Persistendo la cefalea intensa ed essendo comparso vomito, con modica bradicardia sebbene l'esame del sistema nervoso si mantenesse povero di dati, si pratica una *seconda puntura lombare* che dà esito a liquido uniformemente torbido, che esce a forte pressione; se ne estraggono 15 cmc. Il liquido è ricco di fibrina, ha la reazione di Nonne intensamente positiva (praticato sul liquido residuo della centrifugazione), presenta all'esame del sedimento numerosissimi leucociti prevalentemente polimorfonucleari; è bacterioscopicamente privo di germi, e le culture praticate subito in agaar, brodo, agaar-ascite, in siero di Löffler riescono negative. La ricerca del bac. di Koch è egualmente negativa.

La reazione meningea, con liquido purulento, asettico sia all'esame bacterioscopico che culturale, rendeva più sicura l'ipotesi di una sepsi e ci fece sospettare la natura meningococcica. Ma la prima cultura del sangue era stata negativa. Poichè per i sintomi generali del malato, per l'esantema, per la rea-

zione meningea, l'ipotesi della setticemia meningococcica si doveva ritenere verosimile, mentre per la reazione di Wassermann positiva si seguiva una terapia mista mercuriale e salvarsanica, ricorremmo ad una seconda emocultura, che in terzo giorno diede un netto intorbidamento del brodo sangue: microscopicamente si trovava un cocco Gram-negatico, che non si sviluppava in agaar comune, ma si sviluppava abbastanza floridamente in agaar ascite e in terreno di Löffler, non fluidificava la gelatina, fermentava bene il levulosio ed il maltosio, non era agglutinato nè dal siero del malato, nè dal siero comune antimeningococcico. Tale resultato ci spinse a fare una terza emocultura in brodo che diede i medesimi resultati: sviluppo cioè in cultura dello stesso germe, coi medesimi caratteri culturali e fermentativi.

Dato il sospetto clinico e le proprietà del germe isolato, la eventualità di una sepsi di origine meningococcica acquistava consistenza; però il germe isolato presentava le note caratteristiche culturali e tintoriali del meningococco, ma si distaccava dal tipo e per le note fermentative e per la mancata agglutinabilità con siero antimeningococcico. Mentre infatti questo dovrebbe fermentare il destrosio ed il maltosio soltanto, il germe da noi isolato dava netta fermentazione del levulosio e del maltosio e lieve fermentazione del destrosio e del galattosio, e, saggiato anche a piccole diluizioni con vari sieri antimeningococcici, a 37° e a 55°, l'agglutinazione era assente. Eguali resultati negativi dava, saggiato con siero antigonococcico e con siero antimelitense.

Abbiamo cercato se esso poteva essere identificato in uno dei tipi della serie di Nicolle. Poichè il malato trovavasi a malattia inoltrata, contemporaneamente abbiamo praticato la sierodiagnosi: 1° col siero del malato; 2° coi sieri tipo di Nicolle; 3° coi sieri forniti dal Laboratorio della Direzione di Sanità ed ottenuti dal dottor Caldarola per mezzo di stipiti sicuri di meningococchi isolati in Italia; 4° con sieri antimeningococcici polivalenti.

Ecco i resultati ottenuti:

Siero del malato	Aggl. 1:50	a 37°	negativa	a 55°	*positiva*
» » »	» 1:100	» »	negativa	» »	*positiva*
Siero Nicolle A. (tit. 1:200)	Aggl. 1:100	» »	negativa	» »	negativa
» » B. (» 1:60)	» 1:50	» »	*positiva*	» »	*positiva*
» » C. (» 1:200)	»1:100	» »	negativa	» »	negativa
» Caldar. A. (» 1:800)	» 1:100	» »	negativa	» »	negativa
» » B. (» 1:70)	» 1:50	» »	*positiva*	» »	*positiva*
» » C. (» 1:800)	» 1:100	» »	negativa	» »	negativa
Siero antimen. polivalente	» 1:100	» »	negativa	» »	negativa

Le prove di agglutinazione adunque ripetute davano un resultato che permetteva di identificare il germe; le agglutinazioni col siero del malato fino al titolo 1:100 costituivano una garanzia che le due emoculture avevano messo in evidenza un germe, che aveva, nel corso della malattia, provocato fatti di ordine immunitario. Il germe stesso era agglutinato non dal siero antimeningococcico, non dai sieri A. e C. di Nicolle e dai corrispondenti forniti dal

Giorno del mese	1-3-920	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1-IV-920	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Giorno di malattia	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV

Ore — Temper. 35 36 37 38 39 40 41

Giorno del mese	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1-V-920	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Giorno di malattia	XXXVI	XXXVII	XXXVIII	XXXIX	XL	XLI	XLII	XLIII	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII	XLIX	L	LI	LII	LIII	LIV	LV	LVI	LVII	LVIII	LIX	LX	LXI	LXII	LXIII	LXIV	LXV	LXVI

Ore — Temper. 35 36 37 38 39 40 41

Giorno del mese	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1-VI-920	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Giorno di malattia	LXVII	LXVIII	LXIX	LXX	LXXI	LXXII	LXXIII	LXXIV	LXXV	LXXVI	LXXVII	LXXVIII	LXXIX	LXXX	LXXXI	LXXXII	LXXXIII	LXXXIV	LXXXV	LXXXVI	LXXXVII	LXXXVIII	LXXXIX	XC	XCI	XCII	XCIII	XCIV	XCV	XCVI	XCVII

Ore — Temper. 35 36 37 38 39 40 41

dott. Caldarola, ma era concordemente agglutinato dal siero B. di Nicolle, e dal corrispondente B. preparato dal dott. Caldarola.

Le agglutinazioni positive sia a 37° che a 55° erano solo a basso titolo, ma solo sieri a basso titolo noi abbiamo avuto (1 : 60, 1 : 80) nei due sieri che avevamo a nostra disposizione.

Il germe da noi isolato doveva dunque essere ritenuto come la varietà B. del meningococco; dalla ricerca bacteriologica il sospetto clinico riceveva piena conferma.

***

Riassumo brevemente il diario del malato e le ricerche consecutive eseguite.

Nei primi 5 giorni di degenza in clinica la temperatura assunse un andamento intermittente regolare a tipo malarico con minimi di 36°4, 37° e massimi di 40°-40°5; insorgeva con brivido e cadeva con sudore profuso, quindi divenne continua-remittente, irregolare, mantenendo però dei massimi sempre nelle ore pomeridiane che giungevano a 40°, a 40°6; tale irregolarità si mantenne per circa 21 giorni; quindi divenne nuovamente intermittente con qualche irregolarità, e tale si mantenne per tutta la durata della malattia. L'esantema ha perdurato sempre più o meno intenso ed evidente, ma subiva un netto mutamento di colorito durante l'acme febbrile: pallido al mattino, ed appena visibile durante le ore di apiressia, diveniva di colorito rosso porpora intenso con il riaccendersi della febbre. Dopo 9 giorni dall'inizio della malattia, comparvero cefalea intensa frontale e vomito, e il liquor divenne purulento, ma asettico. Dopo 11 giorni, persistendo la cefalea, comparve una limitazione dei movimenti del capo nella flessione, deviazione della lingua protrusa a D, sintoma di Kernig netto, accentuata la bradicardia. Negativo nel resto l'esame del sistema nervoso, la milza leggermente ingrandita, molle, indolente. L'ammalato ebbe qualche vertigine, ronzio auricolare, diminuzione dell'acutezza uditiva, poi dopo circa un mese la cefalea cominciò a diminuire, meno netto il sintoma di Kernig, non vomito, ma si notava uno spiccato dimagramento, reso manifesto dal controllo del peso. Il liquido cerebrospinale divenne quasi limpido, sempre esente da germi.

Le condizioni si riaggravarono verso la fine di aprile, dopo cioè un mese e mezzo dall'inizio della malattia: con l'acme febbrile non solo l'esantema diveniva più vivo ma insorgevano violente artralgie e dolori in corrispondenza degli arti inferiori, che costringevano all'uso di analgesici. I dolori assunsero tipo di crisi neuralgiche, si irradiavano dalla radice della coscia e terminavano al collo del piede. L'esame delle articolazioni era negativo, ma i movimenti suscitavano dolori; dolenti erano sia i rami dello sciatico che del crurale, dolente anche la tibia, normale per superficie, alla pressione. Netto il segno di Lassègue bilateralmente, i riflessi piuttosto vivaci.

Persisterono tali condizioni immutate, con crisi dolorose, febbre intermittente, mentre il dimagramento progrediva rapidamente, e volgeva verso la cachessia: il malato depresso, aveva sensorio lucido, si lamentava di sordità

progressiva. Dopo due mesi dall'inizio della malattia si ebbero decubiti sacrali; il sensorio cominciò ad obnubilarsi, ogni tanto insorgeva cefalea con vomito, il liquor divenne di nuovo torbido, purulento; si mantenne però abatterico alla prova microscopica e culturale. Sopravvenne ritenzione di urina e in profonda cachessia (aveva perduto circa 20 Kg. di peso), il paziente si spense.

Furono praticate le seguenti cure: in serie 4 iniezioni di Neosalvarsan da 0,30 a 0,90 e poche iniezioni di salicilato di mercurio (2 da 0,05) senza alcuna influenza sull'andamento della temperatura e della malattia.

Ai primi di maggio fu iniziata una cura con iniezioni endovenose di siero antimeningococcico (50 cmc. al giorno; totale 600 cmc. in 12 giorni). Fu poi iniziata una cura di vaccino preparato col germe (da 1/10 a 3/10 di ansa di sospensione del germe ucciso in soluzione fenica al 0,50 %, secondo il metodo illustrato da Levi della Vida). Sia la sieroterapia che la vaccinoterapia specifica non mostrarono di influenzare beneficamente l'andamento della malattia. Eguale inefficacia dimostrò la proteinoterapia aspecifica, con iniezioni intramuscolari di latte sterilizzato.

Durante la malattia furono praticate le seguenti indagini: 5 *emoculture*: la prima il 25 marzo diede resultato negativo (da notare però che fu tentato dal brodo un passaggio solo in agaar comune; trattandosi di germe che come abbiamo visto non si sviluppava se non in agaar ascite, la negatività di questo primo tentativo non ha un vero valore).

La seconda emocultura, praticata il 23 aprile diede resultato positivo con lo sviluppo di un meningococco tipo B di Nicolle. La 3ª emocultura, praticata il 1° maggio diede lo stesso resultato, ed egualmente positive in cultura pura riescirono la 4ª emocultura, praticata il 1° maggio 1920 e la 5ª, praticata il 21 maggio 1920. Interessante è seguire il resultato delle *undici punture lombari* eseguite nel corso della malattia.

Enumererò per ordine e accanto ai risultati ricorderò la sintomalotogia meningea.

Il 23 marzo 1920 fu eseguita la prima puntura lombare. Esisteva cefalea e vomito, nessun segno obbiettivo di localizzazione meningea. Liquor limpido, a pressione aumentata, Nonne Appelt, debolmente positiva, scarsi linfociti, appena aumentata la quantità di albumina (0,50 per mille), reazione di Wassermann negativa.

Il 25 marzo 1920 la seconda puntura lombare fu eseguita quando il malato presentava ancora cefalea e vomito e leggero dolore nella iperflessione del capo, accennato il Kernig. Il liquor torbido, a pressione aumentata. Non formazione di reticolo, reazione di Nonne intensamente positiva, notevolmente aumentata la quantità di albumina. Nel sedimento numerosissimi leucociti polimorfonucleari ben conservati, linfociti in discreto numero, non si rinvengono microscopicamente germi, non bacilli acidoresistenti. In cultura con i comuni terreni, in agaar ascite, in agaar sangue, in siero di Löffler, non si ha sviluppo e anche dopo molti giorni le culture rimangono sterili.

Il 26 marzo 1920 e il 27 marzo rispettivamente 3ª e 4ª puntura lombare: si estrae sempre liquido torbido cogli stessi caratteri, si tenta la cultura facendo cadere il liquor direttamente negli svariati terreni di cultura con resul-

tato negativo. Il giorno 27: negativo l'esame dei nervi cranici, del fondo oculare; non Kernig, non rigidità della nuca, lieve dolore alla compressione dei muscoli nucali, e delle docce paravertebrali, modica iperestesia cutanea; il dolor di capo è notevolmente diminuito e l'ammalato non vomita, tanto che può nutrirsi.

Il 29 marzo 1920 si pratica la 5ª puntura lombare; il liquor esce a bassa pressione, meno torbido che nei giorni precedenti. Nel sedimento polinucleari e linfociti numerosi, però nella proporzione i linfociti predominano nettamente. Dopo 10 ore si ha formazione di reticolo grossolano a calzetta, negativa la ricerca dei bac. di Koch, negativa la ricerca dei germi, negativo l'esame culturale praticato direttamente facendo cadere il liquor direttamente sui terreni di cultura. Clinicamente la cefalea quasi scomparsa, non vomito.

Manca la cefalea e non si ha vomito il 2 aprile in cui si pratica la 6ª puntura lombare. Il liquor questa volta esce a bassa pressione e si riesce a cavarne pochi centimetri cubici. È di nuovo torbido e predominano i polinucleari, non germi microscopicamente; risulta sterile, coltivato nei detti terreni di cultura. Dopo la puntura e l'evacuazione di pochi cmc. insorge violenta cefalea che dura poche ore. L'esame del sistema nervoso è immutato.

Il 21 aprile si pratica la 7ª puntura lombare, quando la cefalea era cessata, persistenti però il segno di Kernig e la dolorabilità nucale alla pressone e nei movimenti di iperflessione del capo. Si estrae liquor limpido, contenente scarsi linfociti e qualche polinucleare al sedimento, ottenuto con la centrifugazione prolungata, non germi nè bacterioscopicamente, nè direttamente coltivato. La reazione di Nonne debolmente positiva: insorge cefalea dopo l'evacuazione di appena 3 cmc.

Il 29 aprile 1920 il liquor, estratto con l'8ª puntura lombare, a pressione bassa, fortemente torbido a contenuto polinucleare, le culture sono negative. L'estrazione del liquor provoca cefalea violenta, ambliopia.

Il giorno 18 maggio 1920 si pratica la 9ª puntura lombare; non cefalea, non vomito, persistenti però il segno di Kernig e la dolenzia nucale, se ne estraggono 4 cmc. e si interrompe l'evacuazione quando il malato accenna a modica cefalea. Il liquor è limpido a pressione normale, la reazione di Nonne Appelt è negativa, l'albumina il 0,40 per mille, nel sedimento qualche linfocito e qualche polinucleato. La cultura negativa.

Il 6 giugno 1920 si pratica la 10ª puntura lombare. L'ammalato dal giorno precedente ha ritenzione urinaria, per cui bisogna ricorrere al cateterismo. Immutato nel resto l'esame del sistema nervoso. Il liquido esce a pressione un po' aumentata (gocce ravvicinate), è uniformemente torbido, se ne estraggono 20 cmc. senza provocare disturbo alcuno. Al sedimento numerosissimi leucociti polinucleari ben conservati, senza germi, culture negative.

Il 10 giugno 1920, undici giorni prima dell' esito letale, si pratica l' 11ª puntura lombare, e si estraggono 20 cmc. di liquido limpido, incolore, che esce a goccie ravvicinate, e che mostra al sedimento qualche linfocito e qualche polinucleato; la reazione di Nonne è negativa, l' indagine bacterioscopica e la prova culturale sono negative.

***

Volendo riassumere brevemente l'osservazione clinica, noi possiamo ricordare che in un paziente in perfetto stato di salute, improvvisamente era insorta una sintomatologia febbrile, con febbre nettamente intermittente e con esantema in parte eritematoso, in parte emorragico purpurico. Nel corso della forma febbrile si era manifestata una sindrome meningea (cefalea, vomito) associata a scarsi fatti obbiettivi (Kernig, leggera dolorabilità della nuca e delle docce paravertebrali) che hanno persistito poi per tutta la durata della malattia, e a precise alterazioni nella composizione del liquor, sotto forma di purulenza intermittente, senza germi accertabili nè microscopicamente, nè con i più fini mezzi culturali e con i più sensibli espedienti. Il malato durante il corso della malattia ha presentato un progressivo dimagramento fino alla cachessia infettiva dopo 3 mesi. L'emocultura ha permesso di coltivare durante la vita quattro volte su cinque il meningococco del tipo B secondo la classificazione di Nicolle.

La nostra diagnosi clinica è stata di *setticoemia meningococcica, senza meningite*. Prima di emettere ipotesi sullo strano comportamento del liquor durante il corso della malattia, abbiamo voluto dati decisivi anatomici.

L'*autopsia* è stata praticata dal prof. G. Bastianelli, settore dell'Ospedale al Policlinico. Dimagramento intensissimo del cadavere, escare da decubito sul sacro, vasti decubiti sulle regioni trocanteriche.

Polmoni: Nessuna alterazione macroscopica.

Cuore: Flaccido, con scarso grasso, nessuna alterazione macroscopica nè sul miocardio, nè sugli apparati valvolari, nè sull'endocardio, nè sul pericardio.

Fegato: Di volume normale, nessuna alterazione apprezzabile macroscopicamente.

Milza: Aumentata di volume e di consistenza, di colorito nerastro: microscopicamente, non pigmento, nè parassiti malarici.

Reni: Dilatazione cospicua degli ureteri e del bacinetto, provocati dalla ritenzione urinaria. Nessuna alterazione macroscopica a carico del tessuto renale.

Intestino: normale.

Sistema nervoso: Nessuna alterazione a carico delle meningi, che sono lisce, lucenti, senza essudato. Non aumento del liquido nelle cavità ventricolari, che non sono dilatate: il liquor esistente è limpido.

Sulla superficie del cervelletto e precisamente sull'emisfero destro si nota, in uno dei solchi, una piccola raccolta di pus sottopiale, delle dimensioni di una lente. Non si rinviene, accuratamente esaminando tutto l'asse cerebrospinale, traccia di deposizioni purulente. Non è possibile scoprire sulla superficie delle meningi e del cervello e del cervelletto segni di pregressi focolai purulenti eventualmente guariti.

L'esame degli strisci, eseguiti prelevando un'ansata di materiale dalla raccolta purulenta sottopiale cerebellare, rivela leucociti ben conservati, pa-

recchi dei quali contengono classiche forme appaiate di cocchi gram-negativi, che si identificano per meningococchi intracellulari. Non furono fatte culture dal pus.

***

Nelle note precedenti noi abbiamo accennato alle localizzazioni che possono accompagnare l'infezione meningococcica generalizzata: il nostro appartiene ai casi di setticoemia meningococcica, senza localizzazione meningea. Esso però dai casi di setticoemia pura si distingue: 1° perchè, durante la malattia, il liquor, a più riprese, ha presentato profonde alterazioni, pur mantenendosi sterile ad ogni tentativo culturale; 2° perchè l'autopsia ha svelato una localizzazione, piccolissima per estensione, sottopiale, in corrispondenza di uno dei solchi dell'emisfero cerebellare destro. Esso quindi deve rientrare piuttosto nel novero di *casi di setticoemia, con localizzazione extrameningea, tardiva.*

La nostra osservazione richiama, nella sua figura, tutte le note fondamentali della sepsi meningococcica. Crediamo opportuno un esame analitico di esse: metteremo in rilievo quanto risulta dalla moderna letteratura, e svolgeremo la parte patogenetica di quei sintomi che non trovano consenso unanime di vedute, valutandone la importanza diagnostica.

1° *La febbre.* — In generale la febbre nella sepsi meningococcica non si allontana dai tipi che sogliono predominare nelle setticoemie in generale.

Insorge improvvisamente con brivido, raggiunge gradi elevati. si accompagna a frequenti crisi sudorali; può assumere il tipo *continuo-remittente tifoso,* il tipo *fortemente intermittente, irregolare,* oppure *squisitamente regolare intermittente,* a forma malarica. Non in tutto il corso della malattia la febbre mantiene lo stesso tipo: può cominciare continua, come nei casi di Veratti, di Herford, di Lereboullet e Cathala, e seguire poi come febbre irregolarmente remittente o intermittente, specialmente se nel corso della malattia si ha una localizzazione del germe o se l'infezione volge alla guarigione.

Più frequentemente, come nei casi di Salomon, di Liebermeister, di Cantieri, di Ferrio e Morpurgo, la febbre è irregolarmente intermittente o continua remittente, e il tipo muta più volte in ripetuti episodi durante il corso.

Ma con una certa frequenza, è dato di osservare il tipo regolarmente intermittente. Esso è stato notato dal Liebermeister, da Oettinger, da Lantouejoul. da Chevrel e Bourdinière. da Ribierre. da Marañon e da Carrasco, da Handa e Nanjo, da Lancelin, da Sainton, da Sergent, da Pruvost, da Bordet, da Netter, ecc. Anche nel nostro caso la febbre, iniziatasi con brivido il primo giorno, e discesa con sudore dopo poche ore, è risalita il secondo giorno con brivido ed è di nuovo discesa con sudore. Durante la degenza in Clinica la febbre ha avuto nei primi giorni un tipo squisitamente intermittente e piuttosto regolare.

Se si pensa che nella setticoemia meningococcica spesso compare modico tumore di milza, si comprende perchè questi malati sono, specialmente in zone malariche, considerati come malarici ed abbiano dal medico propinazioni di dosi generose di chinino. Accade per essi quello che suole capitare per le endocarditi settiche. Precedono all'ingresso nell'ospedale numerose inie-

zioni di chinino, e talora sono creduti malarici chinino-resistenti. Per la diagnosi bisogna considerare nel suo giusto valore la curva febbrile e il reperto del sangue ripetutamente negativo e l'inefficacia d'una terapia chininica di prova. Spesso la lunghezza dell'accesso febbrile e la irregolarità del ritmo non depongono in favore della malaria; ma quando, come nel nostro caso, la regolarità assoluta, la durata e tutti gli elementi dell'accesso febbrile, simulano una malaria terzana maligna a forma quotidiana, è necessario affidarsi ad una analisi critica degli altri elementi diagnostici: il tumore di milza non raramente, come nel nostro caso, poco giova, perchè essa, come nelle malarie primitive raggiunge piccolo volume; talora il dato epidemiologico sta decisamente contro, quando l'infezione insorge prima del maggio; l'esame del sangue ripetuto in varie ore del giorno, permette per lo più di escludere, come nel nostro caso, la malaria senza ricorrere al criterio curativo. L'esantema purpurico nel nostro malato deponeva contro la malaria, e la sua presenza deve deporre contro tale sospetto in casi consimili. Vero è che non mancano autori (Ascoli, Vaccari), i quali ricordano esantemi svariati in rapporto con accessi malarici e dipendenti dall'infezione malarica in sè: ma, prescindendo dalla rarità di tali esantemi, le caratteristiche che essi sogliono presentare (eritemi, esantema morbilliforme o scarlattiniforme, eccezionali o di dubbia interpretazione sono gli esantemi a tipo emorragico), la fugacità delle manifestazioni cutanee sotto l'azione della chinina, sono criteri clinici utili alla diagnosi.

Nelle osservazioni di altri autori il tipo malarico della febbre è meno evidente; gli accessi sono irregolari per durata e per orario d'insorgenza. Ad ogni modo a noi sembra che la denominazione di *tipo malarico* si adatti bene alla forma febbrile, e sia non inutile ricordo clinico, da utilizzare nella diagnosi differenziale; ma siamo ben lontani, dopo averne riconosciuta la frequenza, di volerne fare come qualcuno tende, una caratteristica della febbre meningococcica: al più nelle forme a decorso prolungato noi riconosciamo che un episodio di febbre intermittente, piuttosto regolare, simigliante alla febbre malarica è frequente. Altra malattia che ha note comuni, febbre intermittente cioè associata ad artralgie, è la F. melitense: ma il tumore di milza più cospicuo, la mancanza di esantema, la prova culturale e siero-diagnostica sono decisive. Riconosciamo pure che, a differenza delle sepsi che più frequentemente si associano ad endocarditi maligne, la febbre da meningococco presenta un solo accesso quotidiano, o, quando essa è fortemente remittente, una sola elevazione cospicua.

2° *L'esantema.* — Pochi casi di setticoemia meningococcica accertati sono descritti nei quali non siano constatate manifestazioni cutanee. Per frequenza, il valore clinico dell'esantema tiene il secondo posto dopo la febbre.

L'esantema assume forme svariate ed è descritto con sedi di predilezione svariate. Può limitarsi ad elementi eritematosi, ad elementi del tipo infiltrativo, può giungere all' emorragico, possono nello stesso soggetto i vari elementi eritematoso, infiltrativo, emorragico essere rappresentati, può la stessa manifestazione partecipare dei caratteri segnati tritematoso, infiltrativo, par-

zialmente emorragico. Tra tutte le manifestazioni la purpurica è quella più frequentemente notata nella casistica. Parlano di *purpura* Scott e Coles, Verbizier, Lancelin, Bezançon e Gusmann, Netter, Triboulet, Debré e Paraf. Handa e Nanjo, Lereboullet e Cathala, Netter e Saladier, Netter-Saladier e Wolfrom. Parlano invece di *chiazze eritematose* o al più di papule a tipo roseolico Bittorf, Sainton e Bosquet, Liebermeister, Jäger, Marcovich, Ferrio e Morpurgo, Netter-Saladier e Strauss. Il tipo emorragico e specialmente petecchiale è descritto da Martini e Rohde, da Veratti, da Drouson, da Netter nei bambini, da Umber, da Babes, da Jäger. In pochi casi l'esantema assume forme rare come la pustolosa (Bittorf), di eritema polimorfo (Netter), di eritema essudativo multiforme (Handa e Nanjo), di eritema nodoso (Monziolos e Loiseleur), ecchimotico (Simon). Spesso invece, l'eruzione è fatta di elementi diversi e nello stesso elemento esiste l'eritema, l'infiltrazione e l'emorragia; per tale polimorfismo sullo stesso soggetto e nell'elemento eruttivo, nella denominazione di qualche autore si nota un linguaggio non uniforme, che ha cercato di tradurre la polimorfa manifestazione cutanea. Salomon parla di eritema essudativo con piccole emorragie centrali. Schottmuller di esantemi roseolici con emorragie, Marcovich di roseola a tipo morbilliforme e petecchiale, Bittorf di esantema roseolico e pustoloso. Nel nostro caso il prof. Ducrey lo definì come un *eritema emorragico,* poichè le manifestazioni purpuriche avevano una parte eritematosa ed una parte infiltrata ed emorragica.

In conclusione, sebbene, specialmente presso gli autori francesi, si trovi descritta la porpora come l'elemento fondamentale che costituisce l'esantema meningococcico, tanto da far sospettare ad alcuni autori (Netter, Lereboullet) che nelle porpore semplici febbrili, nelle porpore addominali, nelle porpore fulminanti, col quadro di malattie infettive, non inverosimilmente si sia trattato di infezioni meningococciche, noi dobbiamo ritenere che l'*esantema della sepsi meningococcica non ha un tipo unico*, ma è spesso *polimorfo* sullo stesso soggetto e perfino nello stesso elemento.

Esistono però dei caratteri fondamentali comuni, che servono a stringere i legami di affinità fra le varie manifestazioni, e che possono essere utilizzati in Clinica. Il *colorito* degli esantemi non emorragici o parzialmente emorragici è rosso vivo intenso, quasi porporino, *la diffusione* è per lo più vasta, sì che l'esantema invade tutto il corpo, gli arti, non risparmia la faccia, la palma delle mani e la pianta dei piedi. Nel nostro caso l'esantema era diffuso a tutto il corpo; però la predilezione era per la cute che sovrasta alla articolazione, dove gli elementi erano più fitti, talora confluenti. Tale predilezione non troviamo ricordata da nessun autore.

L'esantema *insorge* nei primi giorni di malattia. Nel nostro caso era evidente e diffuso già nei primi giorni della prima settimana; nel caso di Veratti al 4° giorno; nel caso di Ferrio e Morpurgo fin dal 2° o 3° giorno di malattia; nel caso di Netter e collaboratori l'esantema appare anche precocissimo; nel caso di Lereboullet e Cathala le chiazze eritematose erano evidenti fin dalla sera del primo giorno di malattia. L'apparire dell'esantema è dunque precoce: tale dato acquista notevole importanza nella diagnostica differen-

ziale colle malattie esantematiche, quando la manifestazione cutanea è per es. morbilliforme, e col tifo petecchiale, quando si tratti di adulti e specialmente in periodo di epidemia e l'esantema sia roseolico o petecchiale. Guida nelle diagnosi delle malattie esantematiche devono essere il tipo della febbre preeruttiva e l'accensione eruttiva, i fenomeni concomitanti a carico delle mucose (corizza, bronchite acuta morbillosa, segno di Koplick), l'emocultura, la indagine bacteriologica sul contenuto dell'esantema, come appresso vedremo. Nell'eventualità di sospetto di tifo esantematico, la febbre continua, lo stato grave fin dai primi giorni, possono deporre piuttosto per questa infezione, ma prima di pronunziare una diagnosi è senza altro opportuno ricorrere alla sierodiagnosi coi protei dopo il 7° giorno e all'emocultura fin dall'inizio dell'esantema. Nel caso di Veratti, nei casi di Umber, di Babes, nel caso di Aronson la confusione colle petecchie del tifo esantematico era suggestiva.

Nel corso della malattia l'esantema ha un *comportamento vario*: esso anzitutto è duraturo e in questo tutti gli autori sono d'accordo nell'osservazione; può accompagnare la malattia fino alla fine o impallidire e scomparire poco prima che la febbre ceda. Può, come nel caso di Rist e Paris ricorrere *a poussées, porpora a ricaduta;* può subire delle variazioni quotidiane in corrispondenza dell'acme febbrile, come nel nostro caso. Durante tutta la malattia l'esantema nel nostro paziente era pallido e appena visibile nella tregua di apiressia, che intercedeva tra due accessi, diventava rosso acceso porporino nell'accensione febbrile.

In questi ultimi anni oltre alla clinica dell'esantema va acquistando una vera importanza diagnostica *l'indagine bacteriologica ed istologica della lesione elementare,* dove questa ultima è possibile. Per opera di Netter, di Ghon, di Netter e Salanier, Netter, Salanier e Strauss, di Netter Wolfrom e Blanchier, di Pick, di Sharpe, è stato concordemente dimostrato che si può mettere in evidenza il meningococco nel contenuto dell' elemento esantematico. Si possono allestire preparati dalla sierosità che si ottiene con la scarificazione delle papule o delle petecchie, e mettere in evidenza dei cocchi gram negativi intracellulari: si può tentare con il liquido della scarificazione stessa una cultura e l'isolamento e l'identificazione del germe. Netter ritiene che tale mezzo semplice di diagnosi può essere risolutivo, e, in qualche suo caso, ha portato alla rapida diagnosi e all' intervento precoce sieroterapico, con enorme vantaggio del malato.

Le *lesioni cutanee istopatologiche* sono da qualche autore portate come argomento utile dal punto di vista diagnostico: ma le ricerche di Benda hanno dimostrato che ben scarse sono le differenze istologiche tra lesioni da tifo esantematico e lesioni da meningococcemia nella cute: la lesione fondamentale è una infiltrazione perivascolare, dei capillari del derma, fatta prevalentemente da polinucleari, così come può trovarsi anche nel tifo esantematico, a differenza di quanto Fraenkel pensava ritenendo caratteristica per quest'ultimo l'infiltrazione rotondo cellulare linfocitaria. Anche gli altri autori che alla ricerca hanno rivolto l'attenzione hanno trovato la stessa lesione.

Recentemente Renault e Cain fanno notare come la infiltrazione prevalentemente polinucleare perivascolare contrasti con lo stato normale del resto

del derma, che si mostra senza infiltrazione; normali sono i follicoli piliferi, normali le glandule sebacee, solo intorno alle glandule sudoripare si vede una netta infiltrazione a causa del reticolo vasale che ne circonda gli acini glandulari, e dovuta anche essa quindi alla perivascolarite. A carico dell' endotelio vasale secondo Benda si nota solo distacco dell'endotelio; secondo Renault e Cain le cellule dell'endotelio appaiono voluminose, e fanno sporgenza nel lume del vaso che riempiono, ma il lume del vaso resta pervio, non v' è tendenza alla trombosi. Ma quello che è più caratteristico, decisivo anzi nei riguardi della diagnosi e di grande valore nell'interpretazione dell'esantema *é la presenza di meningococchi intracellulari extravasali nell'infiltrazione perivascolare.* Tale dimostrazione è nettamente riuscita a Renault e Cain, di essa si è valso il Bolaffi per la diagnosi *post mortem* in un caso di sepsi grave, non diagnosticata in vita. Tale reperto taglia ogni discussione circa la patogenesi dell'esantema: l'antica opinione che la porpora fosse l'esponente tossico dell'agente infettivo deve cedere il posto alla moderna, che la interpreta come una *localizzazione cutanea* del meningococco.

Nel nostro caso noi abbiamo in vita escisso un piccolo tratto di cute con una papula e, previa fissazione, ne abbiamo fatto delle sezioni che abbiamo colorato con ematossilina ed eosina con bleu policromo, con violetto di genziana.

Abbiamo trovato la perivascolarite manifesta coi caratteri ormai noti, ma non siamo riusciti a mettere in evidenza la presenza di cocchi intracellulari. Difficoltà messa già da altri in evidenza (Bolaffi) per il differente contenuto in germi dei varî elementi della lesione cutanea. Non fu tentata la cultura nè fu fatto l'esame del liquido ottenuto con la scarificazione.

3° *I dolori articolari e le algie diffuse.* — A giudicare dalla descrizione dei casi di sepsi meningococcica diligentemente studiati, si direbbe che le articolazioni sono sede di predilezione per la localizzazione del meningococco o che almeno nelle articolazioni si faccia con predilezione sentire l'azione dannosa del germe o delle sue tossine. Sebbene rare, sono notate le *artriti purulente* nel corso della meningococcemia. Ricordiamo anzi che l'osservazione clinica dell'Osler permise di affermare, col reperto nel pus articolare del meningococco, la possibilità della setticemia. Herford parla di *poliartrite,* Sainton e Bosquet descrivono artrite purulenta con reperto di meningococchi; le localizzazioni con danno anatomico dimostrabile delle cavità articolari non sono però l'evenienza più frequente nella sepsi meningococcica. Invece la manifestazione articolare più comune è il tipo dell'*artralgia,* con scarsi segni obbiettivi, o addirittura senza segni clinici apparenti di lesione.

I dolori possono essere limitati alle articolazioni; queste possono partecipare di un quadro di algie diffuse alle ossa, alle masse muscolari, o ad uno stato di dolenzia indefinibile per cui, in determinati periodi o in determinate ore del giorno, specie nelle alte piressie, il paziente è « tutto un dolore ». I dolori colpiscono quasi sempre parecchie articolazioni e vagano da una ad altra articolazione sì da assumere il tipo del « *dolore reumatoide* ». Alcuni parlano perfino, usando una denominazioe impropria, di uno *pseudoreumati-*

smo o addirittura di un *reumatismo meningococcico* (Netter e Durand). I dolori sono spontanei, si accentuano nei movimenti, costringono spesso l'ammalato ad una assoluta immobilità o a posizione rannicchiata a cane di fucile. L'esame delle articolazioni non presenta gonfiore nè edema del tessuto periarticolare, solo talora la pelle soprastante è un po' rossa e calda. La palpazione può rivelare una certa dolenzia lungo le linee articolari. Le articolazioni più colpite sono quelle degli arti inferiori; le grandi articolazioni, sebbene meno frequentemente colpite, non sono però risparmiate.

Le artralgie devono assumere un vero valore diagnostico in associazione cogli altri sintomi capitali, citiamo le osservazioni di Liebermeister, quella di Cantieri, di Ferrio e Morpurgo, di Netter e Durand, ecc.

Nel nostro caso le articolazioni sono state colpite con forma reumatoide un po' tardivamente; ma i dolori articolari si sono associati a dolenzia e, talora, a dolori fieri che richiedevano l'uso della morfina, specialmente degli arti inferiori: erano dolenti alla pressione i tronchi nervosi, dolenti le superfici ossee, specialmente la tibiale, dolenti in minor grado le masse muscolari. Tali forme di algie, anche esse capricciose, e che si accentuano nell'acme febbrile, hanno riscontro in altre osservazioni, come quelle di Cantieri, di Ferrio e Morpurgo, ecc. È difficile allo stato attuale delle ricerche accertare la vera origine del fenomeno: e la massima prudenza si impone dacchè ricerche moderne hanno provato che manifestazioni ritenute per tossiche, si sono dimostrate come dipendenti da localizzazione del germe.

4° *Le sindromi meningee.* — Accennerò appena alla sindrome meningitica espressione di una localizzazione del meningococco: la meningite cerebrospinale che si associa alla bacterioemia o che si manifesta secondaria e tardiva alla sepsi meningococcica è frequente e minutamente descritta da tempo. Ma quando, in occasione di una sepsi, sorge la sindrome meningea e il liquor è purulento non si può e non si deve concludere senz'altro per la diagnosi di meningite cerebrospinale meningococcica. Per tale affermazione, anche in presenza di liquor purulento, è necessaria la dimostrazione del meningococco intracellulare. Vedremo le ragioni di una tale affermazione, che contrasta con le conclusioni che si trovano in numerosi lavori anche recenti come quello per es. del Varisco, come quello di Lereboullet, ecc.

Oltre che di meningite purulenta, la sindrome clinica meningitica può essere l'espressione di una lesione di vicinanza della meninge, essere l'espressione di un risentimento detto dalla maggioranza degli autori, meningismo. Clinicamente, la sintomatologia non si differenzia gran che, sia che essa sia l'espressione di una lesione bacterica, sia che nessun fondamento anatomico stia a base della sindrome morbosa. Il meningismo della meningococcemia non si allontana dalle conosciute sintomatologie, che insorgono a carico della meninge, in occasione di malattie settiche come tifo, polmonite, setticemie, stafilo-streptococciche, di cause tossiche, ecc. Spesso esse sono incomplete: predominano ora dolori fieri e vomito, ora rigidità nucale, Kernig, polso raro, ecc.; ma può una sindrome incompleta trovarsi nella vera meningite, come una sindrome completa nel meningismo puro. *Decisivo è l'esame del liquor.*

Questo può trovarsi solo a pressione aumentata e senza alterazione alcuna, nè chimica, nè serologica, nè microscopica, nè culturale. Qualcuno in questi liquidi limpidi e normali ha trovato e coltivato dei meningococchi: senza negare che il fatto possa avvenire, bisognerebbe però premunirsi contro tutte le cause di errore: un elemento andrebbe sempre considerato ed è la presenza eventuale sul liquor stratto di scarse quantità di sangue la cui fuoruscita è provocata dalla stessa manovra della punzione lombare, sangue che può contenere qualche raro meningococco difficilmente ritrovabile al microscopio, ma che può essere messo in evidenza dalla cultura in mezzi adatti. Il liquor però pur essendo limpido senza bacteri e senza sedimento, può presentare i segni di alterazione flogistica della meninge con aumento del tasso di albumina, con l'aumento delle blobuline, con l'aumento del glucosio. In tali casi a noi appare verosimile l'interpretazione di coloro i quali credono che a base del meningismo stiano delle alterazioni encefalitiche in rapporto con l'infezione (Schultze). Nel nostro caso tale condizione si è verificata nel primo presentarsi della sindrome meningitica.

L'esame del liquor però, senza assumere tutte le note del liquido purulento contenente germi, può essere per breve tempo linfocitario e acquistare poi rapidamente i caratteri del liquido purulento, a contenuto cioè polinucleare, con tutte le reazioni chimiche del liquido infiammatorio. In tali casi *è convizione quasi unanime che il meningococco sia contenuto nel liquido cerebrospinale e che solo esami incompleti o deficienze di tecnica possono averne impedito la dimostrazione.* Alcuni pensano che per la labilità del germe riesce difficile la coltivazione; basterebbe secondo essi il trasporto del materiale dal letto del malato al laboratorio, perchè, alla temperatura ambiente, il germe perdesse la capacità di essere coltivato. Nel nostro caso noi abbiamo cercato di evitare tutti questi appunti eventuali e tutti questi sospetti. Il liquor è stato ogni volta non solo lungamente esaminato previa colorazione con bleu boracico e con tionina fenica, ma è stato coltivato nei terreni comuni e nei terreni elettivi, come agaar ascite, e siero di Löffler, e le culture sono state eseguite mettendo i tubi da cultura direttamente sotto l'ago con cui il liquido era estratto. Orbene, in undici tentativi fatti, in occasione di undici punture esplorative, noi non siamo mai riusciti a dimostrare nel liquido più o meno alterato, spesso nettamente purulento, mai il meningococco o altri germi patogeni, sì da essere autorizzati a parlare con giustificazione piena di liquor *purulento asettico.*

Dopo i lavori del Concetti, del Widal e delle loro scuole il complesso *liquor purulento asettico* non è certo una novità: lo è forse a proposito della sindrome meningea nella sepsi meningococcica, specialmente se si pensi a tutte le garanzie di cui noi abbiamo voluto circondare la ricerca.

Conferisce importanza al reperto non solo la sicura dimostrazione del fatto clinico non da tutti ammesso, ma l'accertamento anatomico. All'autopsia infatti la meninge è stata ritrovata sottile, liscia, lucente senza traccia alcuna nè d'infiammazione in atto nè di pregressa infezione. In uno dei solchi cerebellari, nello spazio sottopiale, è stata rinvenuta una piccola raccolta purulenta, di cui il pus era fatto di leucociti polimorfonucleari con me-

ningococchi intracellulari. Nel nostro caso quindi, in cui la sepsi meningococcica era dalla sintomatologia clinica e dall'esame culturale del sangue, ripetuto più volte, accertata, la complicanza meningea non rappresentava il segno di una localizzazione nella meninge stessa, come, a seguire i concetti dominanti si sarebbe pensato, ma solo una reazione, quale tutte le sierose sono capaci di dare, quando un processo morboso suppurativo s'impianta nell'organo che esse racchiudono: nel nostro caso la sindrome meningea e il reperto del liquido rappresentavano, quel che una pleurite purulenta asettica può rappresentare in una localizzazione polmonare sottopleurica; essa si differenzia da casi analoghi, in cui il liquor puriforme asettico è espressione di una meningite localizzata dalla base per es. (Boudin e Weissenbach), essa si può raffrontare invece a quella reazione meningea che si ritrova in occasione di ascessi cerebrali, di otiti medie con trombosi dei seni, ma ha una base etiologica (meningococcica), che rende eccezionale il reperto.

Una tale eventualità adunque va aggiunta alle tante evenienze accennate ed obbliga a correggere il paradigma che « se una complicanza meningea insorge nel corso di una sepsi meningococcica e il liquido è purulento è segno che la meninge è divenuta sede di localizzazione del meningococco »: nel nostro caso a malgrado della vicinanza del processo meningococcico localizzato, a malgrado della persistenza nel circolo del meningococco, la meninge per tutta la durata della malattia è stata risparmiata.

Se facile e piana è l'interpretazione dei fatti per quel che riguarda la reazione della meninge in sè, difficile è la spiegazione delle *poussées* di purulenza del liquor, senza che nessun elemento curativo modificasse le cose.

Contro l'ipotesi di intermittenti esclusioni del processo suppurativo, era il reperto anatomico dell'assenza di un essudato fibrinoso, quale qualche volta nelle affezioni croniche meningee da meningococco, suole trovarsi. Queste ondate leucocitarie nel liquor forse erano in rapporto con processi locali di congestione. in rapporto forse con intermittente virulentazione del germe: ma per tale ipotesi nessun fatto reale e dimostrativo noi possediamo.

5° *L'emocultura e l'identificazione del germe, l'esame morfologico del sangue.* — L'elemento decisivo diagnostico è il resultato della emocultura e la identificazione del germe. Lo studio del nostro caso rapportato a quelli più recenti della moderna letteratura ci offre l'occasione ad alcuni rilievi di tecnica e ad alcune considerazioni. Delle nostre cinque emoculture quattro sono riuscite positive ed hanno dato *in cultura pura* il meningococco.

Noi siamo seguaci ancora dell'emocultura in brodo semplice a reazione appena alcalina, al quale si aggiunge il sangue estratto asetticamente dalla vena del malato per mezzo di siringa Tursini: usiamo allo scopo palloncini contenenti da 80 a 100 cmc. di brodo a reazione leggermente alcalina e seminiamo da 8 a 10 cmc. di sangue: non sogliamo usare nessun anticoagulante. Abbiamo rinunziato in tali casi all'agaar sangue in piastre, del qual metodo il Jochmann si mostra entusiasta nel confronto, per la facilità con cui le piastre subiscono inquinamenti che non permettono prolungata osservazione: chè se poche colonie di germi comuni si sviluppano nelle piastre stesse, data la

lentezza di sviluppo del meningococco e di altri germi delicati, c'è da vedere sopraffatto lo sviluppo di questi ultimi dal rigoglioso avanzare delle altre colonie. Il meningococco col metodo da noi usato dava intorbidamento del brodo dopo 4-5 giorni. Il passaggio deve esser fatto o in agaar sangue o in agaar ascite o in siero di Löffler. L'avere trascurato questo dettaglio forse è stata la ragione dell'insuccesso nella prima emocultura. Isolare un cocco gram-negativo, in casi che presentino i sintomi di una sepsi con manifestazioni purpuriche, è segno di grande verosimiglianza che si tratti di un meningococco, ma l'identificazione deve avere tutte le garanzie bacteriologiche; e per noi tale necessità è strettamente legata alla cura del malato. Per l'identificazione spesso basta la semplice agglutinazione, talora invece sono necessarie ricerche difficili e minute di laboratorio. L'agglutinazione dei meningococchi richiede di essere illustrata con qualche dettaglio.

Fino a pochi anni fa nella pratica corrente si soleva saggiare l'agglutinabilità del germe col siero del malato e col siero antimeningococcico: la mancata agglutinazione col siero del malato non era segno di grande importanza, poichè si conosce la scarsa formazione di agglutinine nelle infezioni naturali meningococciche; ma il trovare l'agglutinazione negativa con sieri antimeningococcici ad alto titolo, rappresentava spesso una prova decisiva contro l'ipotesi della esistenza nel caso particolare del germe di Weichselbaum. Dacchè per opera di Dopter prima, per opera di Gorden, di Nicolle, ecc. dopo, è stato affermato e da tutti accettato che la famiglia dei meningococchi è formata da tipi differenziabili per mezzo dell'agglutinazione, si è imposto il bisogno di saggiare il germe sospetto con i corrispondenti sieri agglutinanti che possono essere forniti dai vari istituti (Pasteur, Rockfeller, ecc.). Le note morfologiche tintoriali, culturali, solo se associate alla agglutinazione con sieri specifici per i vari gruppi, può in clinica portare all'identificazione dei meningococchi.

Nel nostro caso, infatti, mentre tutto faceva pensare al meningococco e proprietà culturali e proprietà tintoriali, le proprietà fermentative invece allontanavano il nostro dal classico germe: e l'agglutinazione sia con il siero gonococcico che col meningococcico dava resultato negativo. Col siero del malato l'agglutinazione, negativa una prima volta riuscì positiva all'1:50 fino ad 1:100 solo praticando la reazione alla temperatura di 55° per due ore. Il saggio con il siero specifico di Nicolle e con quello preparato da Caldarola per mezzo di stipiti isolati in Italia, permetteva concordemente coi due sieri di identificarlo per il tipo B della serie stabilita da Nicolle.

La distinzione, come le recenti indagini terapeutiche hanno stabilito, è necessaria agli scopi della cura, poichè la cura nei casi particolari è efficace solo se praticata coi sieri strettamente specifici. Nel nostro caso, in mancanza di un siero curativo contro il tipo B, noi abbiamo largamente usato per via endovenosa un siero polivalente, fabbricato cioè con stipiti numerosi, dal Laboratorio della Direzione di Sanità di Stato. L'effetto della generosa terapia è stato nullo. Anche tentativi di vaccinoterapia con autovaccino da noi preparato (sospensione di una ansa normale in 10 cmc. di soluzione fisiologica fenicata al 0,50 per cento secondo la tecnica indicata da Levi della Vida) è stata inefficace.

Dinanzi a resultati brillanti di guarigione pubblicati da altri, il nostro insuccesso è un monito e rende necessario che gli Istituti di cura siano provvisti di sieri specifici per i vari tipi di meningococco. Il siero polivalente deve essere ritenuto un espediente per casi non accertati; esso anche nelle mani di altri ricercatori è apparso come un elemento curativo infido, poichè il contenuto antitossico perde in valore, nella molteplicità delle valenze.

Delle altre prove per l'identificazione del germe, l'assorbimento delle agglutinine o il titolo d' agglutinazione possono aggiungersi alla pura tecnica dell'agglutinazione in casi particolari, come si fa per distinguere, con l'agglutinazione, tifo da paratifi; tutte le altre prove come quella della deviazione del complemento della prova di Pfeiffer sono per lo più superflue agli scopi della clinica.

Sebbene comune ad altre sepsi, non inutile dettaglio è il ricordo del reperto numerico e qualitativo dei leucociti. Specialmente all'inizio della malattia si riscontra una considerevole leucocitosi. Nel caso di Martini Rohde la leucocitosi raggiungeva i 29,500 leucociti; Liebermeister riporta 24,800 leucociti per il suo caso di setticoemia pura; nel nostro caso all'inizio della malattia i leucociti erano 20,000; solo nell' ultimo periodo della cachessia essi scesero a 8,000. In casi di dubbia diagnosi con infezioni tifiche e paratifiche, fino ad un certo punto con le infezioni melitensi, col tifo petecchiale, questo dato, quando sia presente in maniera netta, può essere utilizzato a scopo diagnostico. La leucocitosi è polimorfonucleare.

***

L'analisi della curva febbrile, l'esantema, le artralgie e i dolori diffusi ossei, muscolari e lungo i tronchi nervosi, specialmente se associati a sindrome meningea, costituiscono i segni clinici capitali più frequenti della sepsi meningococcica; l'esame del contenuto degli elementi dell' esantema, sia microscopico, sia specialmente culturale ed istologico, l'emocultura e l' identificazione del germe coi moderni mezzi d'indagine (sieri specifici per i vari tipi) sono gli elementi diagnostici di sicurezza per l'affermazione in caso di sepsi che si tratti di sepsi meningococcica. Non credo opportuno fermarmi su altri sintomi che sono in comune con le malattie febbrili in generale e con le sepsi in particolare. Voglio solo ricordare come da qualche autore *il mancato dimagramento* sia portato alla dignità di sintomo di un certo valore diagnostico. Nel nostro caso come in uno di Bolaffi, dopo un mese di malattia, il dimagramento era spiccato, e l'ammalato perì in una di quelle cachessie infettive, che costituiscono la nota più evidente all'esame generale del cadavere.

La sepsi meningococcica col quadro descritto può essere determinata da tutti i tipi di meningococco: dando però uno sguardo alla letteratura recentissima (caso di Veratti, casi di Netter, Lereboullet e Cathala, di Oettinger, Marie e Baron) si trova come nel nostro caso con impressionante frequenza il tipo B: è però opportuno attendere ulteriore esperienza casistica, bene studiata, per potere concludere con qualche attendibilità e dare un certo valore

alla statistica per una eventuale direttiva terapeutica di quei casi, in cui complete indagini bacteriologiche non si sono potute espletare; bisogna sempre tener presente che la terapia mista o con sieri polivalenti non è la più opportuna, e che, come per l'antipneumococcica, essa è di gran lunga inferiore nella pratica alla specifica monovalente.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo avere ricordato con qualche dettaglio le ricerche bacteriologiche sulle quali si fondano le classificazioni dei vari tipi di meningococchi e gli elementi clinici che hanno permesso di identificare il quadro delle sepsi meningococciche, riportano un caso clinico lungamente e minutamente studiato nella Clinica medica di Roma di sepsi da meningococco B, con febbre a tipo malarico, esantema eritemo-emorragico, artralgie e algie diffuse e con sindrome meningitica senza che una meningite da meningococco esistesse. Nel particolare comportamento del liquor gli AA. trovano l'importanza del caso. Il liquor infatti per gran parte della malattia è stato purulento ma si è dimostrato ad ogni più diligente e ripetuta ricerca culturale sterile. La ragione anatomica di questa pseudomeningite purulenta asettica gli AA. hanno trovato al reperto anatomico in una piccolissima raccolta sottopiale cerebellare, e nell'integrità assoluta della meninge. Forse il reperto completa la patogenesi di tanti casi di sindrome meningea senza meningite, che a torto si afferma non abbiano fondamento anatomico.

Infine gli AA. illustrano i segni fondamentali e i criteri basali per la diagnosi. I punti fondamentali diagnostici sono il comportamento della temperatura, le qualità dell'esantema, le artralgie e le algie muscolari, ossee e nervose, le sindromi meningee; i mezzi diagnostici di sicurezza, l'emocultura ed eventualmente l'esame anatomico o bacteriologico del contenuto dell'elemento esantematico.

Gli AA. infine accennano alla ripercussione vitale che tali nuovi orientamenti hanno nei riguardi della terapia specifica.

BIBLIOGRAFIA.

AIME e CHENE. Paris Méd., 1918, 8, pag. 118.
ARONSON. Deut. Med. Woch., 1915, n. 30.
BABES. C. R. Soc. Biol., 1916, p. 857.
BENDA. Berl. Klin. Woch., 1916, p. 441.
BEZANÇON e GUSMANN. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1917, pag. 12023.
BITTORF Deut. Med. Woch., 1915, n. 37.
BOIDIN et WEISSENBACH. Presse Méd., 1916.
BOLAFFI A. Policlinico, Sez. Med., 1920, n. 2, pag. 74.
BOVAIRD. Arch. of intern. méd., 1909, vol. III, n. 3, pag. 267.
CALDAROLA. Annali d'Igiene, 1920, n. 1-2.
CANTIERI. Riv. Crit. Clin. Med., 1917, n. 45, 46.
CARRASCO. Archivos de Med. Cir. y espec., 1920, n. 3, pag. 225.
CHEVREL e BOURDINIÈRE. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1920, n. 24 (seduta 27 luglio 1910).
COLFS. The Lancet, 1915, pag. 750.
DOPTER. Bull. Soc. Méd. Hôp., 1908.
ID. Bull. de l'Inst. Pasteur, 1909, n. 22.

DOPTER. Paris Méd., 12 ottobre 1912.
DOPTER et DUJARIC DE LA RIVIÈRE. Bull. de l'Inst. Past., T. XIX, n. 1, pag. 1.
DOPTER et SACQUÉPÉE. Précis de Bactériologie, 1914.
DUPRÈS. Congrès de Lyon, 1894.
FERRIO e MORPURGO. Archivio Scienze Mediche, Torino, 1917, n. 4, pag. 165.
GASPERINI. Riv. Crit. Clin. Med., 1917, pag. 203.
GHON. Deut. Med. Woch., 1916, n. 8.
GORDON. Journ. of Hyg., 1918, T. XVII, pag. 220.
GORDON e MARRAY. Journ. Roy. Ann. Med. Corp., 1915, T. XXV, pag. 411.
GWYN. Hopkins Hosp. Bull., giugno 1899.
HANDA e NANJO. Zeit. f. Milit. in Tokio, 1913, n. 43.
HERRICK. Arch. of int. med., 1918, pag. 541.
ID. Arch. of int. med., 1919, pag. 409.
ID. Journ. Am. Med. Anvers, 26 janvier 1918.
ID. Journ. Am. Med. Anvers, 24 août 1918.
HOLM e DAVISON. Bull. of the Jour. Hopkins Hosp., 1919, n. 345, pag. 324.
JÄGER. *Die epidemische Meningitis als Heeresseuche,* 1901.
LANCELIN. Presse Méd., 1917.
ID. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1917.
LANDRY et HAMLEY. Am. Journ. Med., 1919, pag. 154.
LEREPOULLET et CATHALA. Paris Méd., 1920, n. 44, pag. 305.
LIEBERMEISTER. Münch. Med. Woch., 1908, pag. 1978.
LINGELSHEIM. Deut. Med. Woch., 1905.
MARCHIAFAVA e CELLI. Gazz. Ospedali, 1884.
MARCOVICH. Wien. Klin. Woch., 1906, n. 44.
MARIE. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1917, pag. 259.
MARTINI e ROHDE. Berl. Kl. Woch., 1905, n. 32, pag. 997.
MONZIOLOS et LOISELEUR. Revue Méd. de Normandie, 1910, pag. 162.
ID. ID. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1910.
NETTER, SALANIER et PLANCHIER. Soc. de Biologie. Presse Méd.. 12 luglio 1917.
NETTER. Presse Méd., 1918, n. 50.
NETTER, SALANIER et STRAUS. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1920, n. 16, pag. 630.
NETTER, SALANIER, WOLFRON. C. R. Soc. Biol., 1916, pag. 973.
NICOLLE, JOUAN et DEBAIN. Ann. Inst. Pasteur, 1919, n. 4.
OETTINGER, MARIE e BARON. Arch. Soc. des Hôp., 1913.
ID. ID. ID. Presse Méd., 1913.
OSLER. Boston méd. and terapie Journ., 1898. Refer. in Brumg. Jahresb., 1898.
PARK e WILLIAMS. *Pathogenie Microrganism,* 1920.
PICK. Deut. Med. Woch., 1918, n. 33.
PORTRET. *Les Meiningococcemies.* Thèse de Doctor. Paris, 1912.
RENAULT et CAIN. Ann. de Médec., 1920, n. 2, pag. 114.
RIBIERRE P., HÉBERT P. et BOCH M. Annal. de médec., 1919, n. 5, pag. 341.
RIST et PARIS. Soc. de Pédiatrie, 17 novembre 1903.
RUSSEL L. Arch. int. Méd., 1915, pag. 515.
ROQUES E. et TAPIE. Gazette des Hôpitaux, 1920, n. 87, pag. 1385.
SAINTON. Paris Méd., 1918-1920, n. 87, pag. 1385.
SALOMON H. Berl. Klin. Woch., 1902, n. 45, pag. 104.
SCHOTTMÜLLER. Münch. Med. Woch., 1905, pag. 1617.
SCHULTZE. Congresso Medicina tedesco, 1887.
SCOTT. Journ. Roy. Army. med. Corp., 1916, V. 26, pag. 394.
SHARPE CH. The Journ. of Cont. Dis., 1916, n. 9, pag. 659.
TRIBOULET DEPRÉ et PARAF. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1912, n. 28.
TULLOCH. Journ. Roy. Army. med. Corp., 1912, T. XXIX, n. 1.
UMBER. Med. Klin., 1915, n. 7.
VARISCO A. Riv. Crit. Clin. Med., 1920, n. 17-18.
VERATTI. Bollett. Soc. Med. Chirurg. Pavia, 1919, n. 4.
VERBIZIER. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1917, pag. 616.
WADSWORT A. B. The Arch. of Int. Med., 1919, V. 23, n. 3, pag. 269.
WIDAL et BRISSAND. Sém. Méd., 1909, n. 10, pag. 115.

II.

R. Istituto di Studi Superiori di Firenze.
Laboratorio d'Igiene Sperimentale diretto dal prof. Achille Sclavo.

Per colorare le ciglia dei batteri

(con dimostrazione di speciali altri prolungamenti del corpo batterico) (1).

Dott. Gianni Petragnani, aiuto.

Le prime osservazioni sugli organi di movimento degli schizomiceti, furono compiute su certi grossi bacteri (solfo-bacteri) con esame diretto. L'Ehrenberg nel 1830 vide e figurò il *bacterium triloculare* munito di un'appendice flagelliforme. Cohn nel 1872 descrisse con esattezza le ciglia che lo *spirillum Ehr* presenta ai poli. Dallinger e Drisdale nel 1875 raffigurarono in una tavola il *bacterium termo;* Warning i flagelli del *vibrio rugula* e dello *spirillum undula,* ottenuti da Müller dalle acque stagnanti con materiali organici in putrefazione.

Per vedere le ciglia della maggior parte dei bacteri, il cui indice di rifrazione è pressochè identico a quello dei liquidi in cui si esaminano, necessitava o colorare elettivamente i bacteri con le loro ciglia (procedimento di macerazione); o differenziare il campo (procedimento dell'inchiostro di China, ecc.).

Nel 1877 lo studio delle ciglia batteriche progredì per merito di R. Koch, che, allestendo i preparati con delle lievi sospensioni di schizomiceti, in soluzione acquosa satura di estratto di legno campeggio e poi facendo seguire un bagno in una soluzione di acido cromico al 5 %, riuscì a vedere e a fotografare le ciglia del *B. tremulus* e di un *B. subtilis.* Questa colorazione però riesce in poche specie di batteri (Macè, Messea).

Mentre si era a tal punto della dimostrazione di questi organi degli schizomiceti, il botanico Van Tieghem nel 1879 sorse a contestarne il significato. Le ciglia batteriche non essendo aggredibili dai comuni colori delle sostanze protoplasmatiche dei corpi batterici, erano a suo avviso da considerarsi semplici dipendenze della membrana e sprovviste di ogni funzione speciale. Affermava che dovessero intendersi come residui della scissione diretta dei bacteri.

Nel 1877 Künstler studiò i flagelli dello *spirillum tenue* (ottenuto da infusioni con detriti di crostacei) col seguente metodo: Poneva sul vetrino una goccia d'infusione contenente spirilli, ad essa aggiungeva subito una goccia di soluzione concentrata di acido osmico, lasciava evaporare all'aria per mezz'ora, copriva con un vetrino c. o., poneva ad un margine di questo una goccia di nero Collin, che si diffonde per capillarità, e lutava il vetrino con pa-

(1) Le conclusioni di questo lavoro furono comunicate all'Accademia Medico-fisica Fiorentina nell'adunanza del 10 marzo 1921.

raffina. Dopo 8-15 giorni la colorazione delle ciglia appariva intensa. (Alessandro Messea avendo ripetuto nel 1890 tale metodo per altri schizomiceti mobili ne ebbe sempre risultati negativi).

Una dimostrazione precisa e dettagliata delle ciglia batteriche si ebbe solo nel 1889, in cui il Loeffler basandosi sui principi dell'arte tintoria, riuscì a rendere aggredibili le ciglia batteriche dai colori di anilina, previo trattamento con una sostanza « mordenzante », che agiva in modo tale su esse, da predisporle ad assumere in secondo tempo il colore di una comune soluzione colorante.

Con tale metodo il Messea nel 1890 riusciva a colorare le ciglia di molti schizomiceti: B. tifo, B. coli mobilis, B. Megaterium, B. subtilis, Spirillo del colera, Spir. di Frinkler et Prior, Spir. di Metschnikoff, B. Pyocyaneus Gessar, Proteus vulgaris, B. del latte bleu; inoltre dava una classificazione degli schizomiceti a seconda della disposizione delle ciglia nel loro corpo:

I. *Gymnobacteri*: specie sprovvista di ciglia.

II. *Tricobacteri*: specie munita di ciglia.

1° Monotrichi: con un solo ciglio ed una estremità (spirillo del colera);

2° Lofotrichi: con un fascio di ciglia ad una estremità (B. del latte bleu);

3° Anfitrichi: con ciglia alle due estremità (Spir. undula);

4° Peritrichi: con ciglia su tutta la superficie del corpo (*Proteus vulgaris*).

Dunque per opera del metodo ideato dal Loeffler si erano già fatti dei rapidi progressi nella conoscenza di queste appendici dei batteri mobili, ma essendo la loro dimostrazione non sempre facile, nè ben evidente, specie per i precipitati abbondanti che si formano, molti ricercatori tentarono di modificarlo, con l'intento, non sempre raggiunto, di migliorarlo.

Alcuni cercarono indirizzi più o meno nuovi, e fra essi va ricordato per primo Van Ermenghem che nel 1893 pubblicò un metodo in cui saggiamente riunisce vari reperti già introdotti nella tecnica batteriologica ed istologica.

Infatti nel metodo Van Ermenghem la « fissazione » e « mordenzatura » avvengono per opera dell'acido osmico, già usato da Kuntstler, e dell'acido tannico adoperato da Loeffler. (L'acido acetico avrebbe la proprietà di favorire la penetrazione dei liquidi fissatori, come nella tecnica istologica). La colorazione avviene per la riduzione del nitrato d'argento, che già Golgi aveva introdotto nella tecnica istologica, e che il Messea aveva tentato di adoperare per la dimostrazione delle ciglia batteriche sin dal 1890.

Di tutti i vari metodi descritti dopo quelli di Loeffler e quello di Van Ermenghem, che stanno a rappresentare i due fondamentali, richiamerò per sommi capi gli altri, che dopo questi vennero fuori, e cercherò di compararli. per addivenire ad una conclusione possibilmente utile.

I principali metodi descritti si susseguono cronologicamente nel seguente ordine:

Metodi di Loeffler, Trenkmann, Strauss, Sclavo, Van Ermenghem, Nicolle e Moras, Hinterberger, Bunge, Remy-Sugg, Bowhill, Welke, Zettnow, De-Rossi Mac Conkey, Lechtshworth Smith, Valenti, Gemelli, Pitfield, Cerrito. Pitfield-Benignetti e Gino, Tribondeau, ecc.

Avendo studiato nelle rispettive pubblicazioni questi vari metodi; confrontandoli fra di loro, mi risulta che:

Tutti, dopo i consigli di Loeffler, hanno riconosciuto la grande necessità della perfetta pulizia dei vetrini (sino al punto che Hinterberger ha creduto necessario far costruire uno speciale apparecchio per la pulizia di essi).

Tutti hanno ritenuta necessaria la presenza di pochi germi nel preparato.

Tutti fanno essiccare il preparato all'aria o in un comune essiccatore. Solo pochi fissano successivamente alla fiamma (Loeffler, Bunge, Welke, Boswill).

Tutti, per poter mettere in evidenza le ciglia, hanno mantenuto il principio di agire su esse con una sostanza « mordenzante-maceratrice », che nella maggior parte dei metodi è rappresentato dall'acido tannico, solo, oppure associato ad altro acido o sale.

Riguardo alla temperatura di mordenzazione, si nota che alcuni autori fanno agire il mordente a freddo (Trenkmann, Sclavo, Bunge, Remy et Sugg, Welke, De Rossi, Mac Conkey), mentre altri riscaldano più o meno e per un tempo vario (Loeffler, Nicolle et Moras, Bowhill, Valenti, Pitfield's-Benignetti e Gino, Cerrito, Tribondeau).

Per la colorazione alcuni hanno composto un liquido *mordenzante-coloratore* (Bowhill, De Rossi, Valenti, Pitfield, Gino, Benignetti, Tribondeau). Altri con un primo liquido fissano e mordenzano il preparato che poi colorano con liquidi coloranti fatti con soluzioni di colori di anilina più o meno semplici (Loeffler, Trenkmann, Sclavo, Nicolle et Morax, Bunge, Remy et Sugg, Richard Muir, Tribondeau), oppure con soluzioni di sali d'argento e d'oro, che fissati sui corpi e sulle ciglia batteriche si riducono poi alla luce (Van Ermenghem, Hinterberger, Zeitnow, Welke).

Mi sembra che i vari metodi per la colorazione delle ciglia a seconda della loro affinità si possano riunire nei seguenti gruppi:

I. *Metodi in cui si usa come mordente-fissatore un acido ed un sale* (Loeffler, Nicolle et Morax, Bunge, Remy et Sugg, Cerrito, Pitfield, Tribondeau). Di questi, il metodo Nicolle et Morax è una semplificazione di quello di Loeffler. I due autori tralasciano l'aggiunta di acidi e alcali e sopprimono pure il lavaggio in alcool, che diminuirebbe l'evidenza delle ciglia. La bontà del metodo è stata confermata da Gunther, Migula, Miquel et Cambier, De Grandi, ecc.). A mia esperienza, constatai che è possibile con esso colorare delle ciglia batteriche (come pure col metodo Cerrito, Pitfield, Tribondeau); ma queste sono sempre offuscate e talora coperte addirittura da abbondanti precipitati.

I metodi Bunge e Remy-Sugg, se è vero che evitano i precipitati, riescono però molto raramente.

II. *Metodi che hanno come « mordente-fissatore » un liquido composto solo di soluzioni di uno o più acidi* (Trenkmann, Sclavo, De Rossi, Valenti).

Fra questi la letteratura raccomanda specialmente il metodo De Rossi che a me riuscì bene per alcuni bacteri. Il metodo Valenti è una semplificazione del primo metodo suggerito dal De Rossi. Col metodo Sclavo, l'esito dipende molto dalla qualità dell'acido fosfotungstico. Il metodo Trenkmann richiede molte ore e non mi ha dato risultati buoni.

III. *Metodi che hanno come « mordente-fissatore » un liquido contenente in soluzione più di un acido e più di un sale* (Mac-Conkey, Smith, Pitfield's Richard Muir, Pitfield's-Gino e Benignetti).

Io ho adoperato il metodo Pitfield-Benignetti e Gino che in qualche caso mi ha dato bei preparati. però essi contengono precipitati e il numero degli esiti buoni è molto inferiore a quello degli esiti completamente negativi.

IV. *Metodi che ottengono l'azione « mordente-fissatrice » con l'azione successiva delle soluzioni di due sali* (Gemelli).

V. *Metodi che dopo uno o più liquidi « mordenti-fissatori » si servono di sali d'argento per la colorazione* (Van Ermenghem, Hinterberger, Welke, Zettnow).

Sono tutti complessi: il primo mi ha dato dei buoni resultati, ma i preparati sono molto ricchi di precipitati e il corpo batterico e le stesse ciglia appaiono deformati ed ingranditi per il depositarsi dei sali d'argento alla loro superficie.

VI. *Metodi delle soluzioni colloidali e soluzioni concentrate inerti sul corpo batterico.*

Il metodo dell'inchiostro di China per lo studio dei microorganismi, fu consigliato da Errera L. nel 1884, per mettere in evidenza la capsula di alcuni germi. Nel 1909 Burri R. lo usò per la dimostrazione delle ciglia batteriche. Non mi fu possibile eseguirlo perchè richiede l'impiego di inchiostri di China tedeschi, Gunther Wagner dite Pelikantusche, n. 54, difficili a trovarsi nel nostro commercio. Bisogna diluire tale inchiostro in cinque volumi di acqua distillata (o in ugual volume secondo Gino) e in quantità di tre cm. distribuito in provette chiuse con cotone, sterilizzare a 100° c. per tre volte. Poi lasciare riposare per tre settimane. Centrifugare prima del bisogno, in modo da avere solo una sospensione di particelle di nerofumo finissimo (di cui è costituito l'inchiostro di China).

Con tale metodo si riesce a dimostrare le ciglia nel B. del tifo e in certi altri bacteri.

Nitsche et Arrison hanno proposto di sostituire all'inchiostro di China il *collargolo*, che darebbe preparati più nitidi, ma non conservabili. Altri autori avrebbero proposto delle *soluzioni concentrate di sostanze che non hanno affinità per i bacteri:* rosso congo (Fischer), bleu d'anilina, nigrosina, fucsina, acida; Eiseberg propose un miscuglio di tre parti di una soluzione acquosa satura di bleu di china, con una parte di una soluzione acquosa satura di cianosina. Anche queste soluzioni devono essere sterilizzate come l'inchiostro di china.

Esercitandomi nella colorazione delle ciglia batteriche con i principali metodi, mi meravigliavo della incostanza dei risultati su serie di vetrini allestiti all'istesso modo e con lo stesso ceppo batterico.

Una piccola variante alla temperatura ed al tempo di fissazione-mordenzazione, variante indeterminabile alla più attenta osservazione, dà luogo a preparati negativi.

Un piccolo invecchiamento dei liquidi altera moltissimo le loro proprietà.

Mi convinsi che le sostanze usate per la composizione dei vari liquidi, posseggono le qualità necessarie per la fissazione e mordenzazione delle ciglia bat-

teriche; ma esse, quando vengono associate nel liquido, non sempre hanno una compatibilità ed affinità chimiche tali da favorire il sommarsi delle loro singole qualità fissatrici e mordenti. La constatazione che la più parte di detti liquidi si altera col tempo, sta certo ad indicare il proseguo di lente reazioni fra le varie sostanze sciolte.

Era quindi necessario scegliere, fra le sostanze che hanno capacità fissatrici o mordenti, quelle che essendo disciolte in uno stesso liquido, non danno luogo a reazioni di scambio; oppure che scambiandosi una parte molecolare o addirittura sommandosi, formano dei prodotti stabili che hanno migliori proprietà fissatrici e mordenti.

Un tale intento è però difficile a raggiungersi. Molto spesso l'unico elemento di giudizio che si può avere è nella prova della bontà del liquido ed una tale prova d'altro canto, non è neppur essa decisiva. Infatti i risultati che con un dato liquido si ottengono su preparati di varie specie di batteri, non sono sempre uguali; nè sperimentando su preparati allestiti tutti da un solo ceppo batterico, i risultati che si hanno, a vari periodi di tempo dalla composizione del liquido, sono uguali fra loro.

Come procedei per arrivare alla composizione del mio liquido fissatore-mordente:

Riprendendo l'idea del Loeffler, che al tannino associa un sale di ferro (solfato), io dopo alcuni esperimenti credei anzitutto più conveniente di usare, al posto del solfato, il percloruro di ferro (già adoperato dal Bunge e MacConkey) e non risultandomi esso bastevole a correggere l'azione del tannino, pensai di aggiungere allume potassico (usato dal Pitfield e poi dal Tribondeau), anche perchè nella soluzione avrebbe determinato la formazione di nuove molecole di sali d'alluminio, che sono in generale dei buoni mordenti.

Feci tante soluzioni in acqua di queste varie sostanze e le addizionai fra loro in ordine e proporzioni varie.

I primi risultati soddisfacenti, per la fissazione e la mordenzatura, li ebbi con un liquido costituito da:

30 cmc. soluzione satura di allume K;
40 cmc. soluzione di tannino puriss. al 15 % in H_2O;
20 cmc. soluz. percloruro di Fe al 10 % in H_2O.

Le ciglia non sono tutte ben conservate, però quelle che restano son rese ben visibili e distinte. Per qualche batterio (colera - procianeo) la dimostrazione mi riuscì a stento.

Va ancora notato che un tale liquido, trascorso qualche giorno, per lente reazioni che si svolgono fra le varie molecole in soluzione, forma un precipitato polverulento, ed allora perchè possa ancora servire è necessario filtrarlo. Data la sua semplicità è sempre raccomandabile, avendosi l'avvertenza di costruirlo qualche giorno prima, e di filtrare al momento dell'uso solo la quantità necessaria.

Variai i rapporti ponderali fra le diverse sostanze sciolte in questo primo liquido, e notai che una maggiore dose di tannino se aumenta l'evidenza delle ciglia, accresce però l'abbondanza dei precipitati e l'incostanza del buon esito, mentre un aumento del percloruro ferrico, se rende il campo più nitido, dà

però minor rilievo alle ciglia. L'allume in maggior dose deforma le figure batteriche che si spezzano e perdono l'affinità al bagno colorante.

Non potendo trovare una migliore unione di queste tre sostanze, volli addizionare ad esse un altro sale, che già di per sè fosse buon mordente e che in soluzione con le altre sostanze non determinasse nuovi composti dannosi.

Pensai da prima ai sali d'alluminio (acetato o cloruro), ma avendo notato che difficilmente si trovano in vendita e che spesso sono alterati, optai per i sali di zinco che, come solfato, era stato usato nella modificazione del metodo Pitfield da Benignetti e Gino, con reale vantaggio. Fra i sali di Zn il solfato ha il pregio di non formare alcun precipitato quando è in soluzione unitamente col tannino. Gli altri sali di Zn, quali il cloruro e l'acetato, formano invece in soluzione con l'acido tannico un abbondante precipitato a meno che vengano adoperati in piccole dosi e in presenza di un accesso di tannino. Dopo alcuni tentativi avendo riscontrato che l'acetato di Zn, aggiunto in piccole dosi al mio liquido, ne accresce notevolmente l'azione mordenzante senza danneggiare le altre qualità, corressi così la prima formula:

30 cmc. soluz. satura di allume K in H_2O;
40 cmc. soluz. tannino purissimo al 15 % in H_2O;
20 cmc. soluz. percloruro di Fe al 10 % in H_2O;
2 cmc. e ½ soluz. acetato di Zn. al 10 % in H_2O.

Tale liquido dà risultati migliori. Anch'esso col tempo lascia separare un deposito polverulento che è necessario togliere mediante filtrazione prima dell'uso. Le sue qualità fissatrici mi risultarono ancora scadenti, sicchè iniziai delle nuove ricerche per migliorare una tale insufficienza.

L'aggiunta di formalina aumenta un po' la fissazione delle ciglia, però diminuisce un poco la capacità mordente del liquido.

L'alcool metilico ne migliora le qualità fissatrici, ne mantiene quelle mordenti, e rende il campo più nitido. Quindi lo preferii e modificai così la formula del liquido:

30 cmc. soluz. satura di allume K purissimo in H_2O;
40 cmc. soluz. tannino purissimo al 15 % in H_2O;
20 cmc. soluz. percloruro di ferro al 10 % in H_2O;
2 cmc. e ½ soluz. acetato di Zn al 10 % in H_2O;
40 cmc. di alcool metilico.

Un liquido così composto è certamente migliore del precedente, però anch'esso dopo un certo periodo di tempo lascia separare un precipitato polverulento e le sue qualità diventano incerte.

Per poter meglio proseguire nelle ricerche, credei opportuno ricavare i pesi diretti delle singole sostanze in soluzione, sicchè più agevolmente potessi poi variare i loro rapporti ponderali; e per evitare il progressivo alteramento del liquido divisi in due gruppi le sostanze componenti, a seconda della loro maggiore compatibilità.

Sciolsi il percloruro di ferro ed il tannino in alcool metilico: « Soluzione A »; l'allume e l'acetato di Zn in acqua: « Soluzione B ». Mi risultò, infatti, che queste due soluzioni:

Soluzione A. — Tannino purissimo, gr. 6; Percloruro Fe, gr. 2; Alcool metilico, cmc. 40; Acqua distillata, cmc. 10 (una parte in volume).

Soluzione B. — Allume potassico crist., gr. 3.5; Acetato di Zn gr. 0.25; Acqua distillata, cmc. 100 (due parti in volume), si conservano inalterate per lungo tempo.

Il liquido che risulta dalla loro unione non dà risultati molto diversi dal precedente, ma opportunamente e progressivamente variando le proporzioni dei vari componenti, a seconda di quello che l'esperienza mi suggeriva, ottenni un notevole miglioramento con le seguenti:

Soluzione A. — Tannino, gr. 7; Percloruro Fe, gr. 1.5; Alcool metilico. cmc. 50 (una parte in volume).

Soluzione B. — Allume potassico crist., gr. 3; Acetato di Zn, gr. 0.30; Acqua distillata, cmc. 100 (due parti in volume).

Tale liquido subito dopo composto dalle soluzioni A e B, non dà risultati troppo belli. Migliora dopo un certo tempo nelle sue qualità, perchè lascia depositare un precipitato nero polverulento di cui bisogna privarlo con filtrazione, poi torna man mano a dare risultati negativi, sia che lo si adoperi filtrato, sia che lo si adoperi non filtrato.

Inducendo da ciò che, al fine della fissazione e mordenzazione delle ciglia batteriche, fosse utile far separare dal liquido una certa parte di quei composti molecolari poco solubili, che continuamente e lentamente precipitano in seno del liquido stesso (il liquido infatti diventa buono per l'uso solo dopo che si è separato una certa quantità di precipitato), ma che fosse anche necessario impedire una eccessiva separazione di essi (infatti il liquido continuando ad invecchiare lascia separare ancora altro precipitato, ma diventa nuovamente cattivo), ho cercato di regolare questa separazione, aggiungendo nel liquido stesso un qualche acido, giacchè avevo visto che gli acidi hanno un potere solubilizzante sul deposito che si forma.

Tentai prima con l'acido fosfotungstico; poi col fosforico e solforico; infine l'acido cloridrico mi rispose in modo tanto soddisfacente, sia per quanto riguarda la nitidezza dei preparati che per i caratteri organolettici del liquido che credei di aver raggiunto quanto era desiderabile con le seguenti:

Soluzione A. — Tannino, gr. 7; Percloruro Fe, gr. 1.5; Alcool metilico cmc. 50 (una parte).

Soluzione B. — Allume potass. crist., gr. 3; Acetato di Zn, gr. 0.30; Soluz. in H_2O di HCL N/20, cmc. 100 (due parti).

Continuando a sperimentare con un tale liquido su molti stipiti batterici constatai che, se esso ha il pregio di formare poco sedimento, perde però man mano le qualità fissatrici mordenti. Anche la « Soluzione B » col tempo si altera, sicchè unito nelle solite proporzioni con la « Soluzione A », dà un liquido che non ha alcuna capacità sulle ciglia batteriche.

Sperimentai allora gli acidi organici: l'acido lattico mi rispose bene, ma anch'esso col tempo finisce con l'alterare le buone qualità del liquido; l'acido acetico che non impedisce la separazione di una certa quantità di precipitato, si mostrò il più adatto:

Soluzione A. — Tannino, gr. 7; Percloruro ferrico, gr. 1.5; Alcool metilico, cmc. 40; Acqua distillata, cmc. 10 (una parte in volume).

Soluzione B. — Allume potassico cristal., gr. 3; Acetato di Zn, gr. 0.5; Acido acetico glaciale, cmc. 0.3; Acqua distillata, cmc. 100 (due parti in volume).

Queste due soluzioni A e B sono lungamente conservabili. Il liquido che risulta dalla loro unione dà risultati poco buoni nei primissimi giorni dopo la composizione, ma poi migliora col tempo le sue qualità, specialmente se lo si filtra prima dell'uso.

Insistendo nelle mie ricerche su questo liquido, mi convinsi che per ben equilibrare l'azione delle varie sostanze sciolte in esso, fosse opportuno innalzare a due grammi la quantità di percloruro di ferro e ridurre a cmc. 0.1 l'acido acetico. Per accelerare poi la separazione del precipitato polverulento, dannoso alla fissazione e mordenzazione del preparato (cosa che a temperatura ambiente avviene lentamente), mi risultò opportuno mantenere il liquido (appena composto dalle due Soluzioni A e B) per un breve tempo ad elevata temperatura.

Trovai infatti che in tal modo la separazione del precipitato si compie in dose sufficiente già al secondo o terzo giorno e che, nei giorni successivi, se anche continua una piccola deposizione, questa è però minima e non altera sensibilmente le capacità fissatrici-mordenti del liquido che ha il grande pregio:

1° di esplicare sui preparati batterici (solamente essiccati) la sua azione fissatrice-mordente a freddo (temperatura ambiente);

2° di conservare a lungo inalterate le sue qualità;

3° di dare preparati con campo molto nitido;

4° di conservare la fisionomia dei bacteri e delle loro ciglia. (È notevolissima la differenza morfologica che si verifica in preparati allestiti da uno stesso ceppo batterico e colorati con metodi diversi - De Grandi, ecc,).

Usando questo liquido, io sono riuscito prontamente e costantemente a colorare le appendici del corpo di molti batteri: *B. Proteus vulgaris, B. Proteus X 19, B. Florescens liquefaciens, B. Typhosus, B. Paratyphosus A. B., Vibrio Metchnikoff, V. Finkler et Prior, Vibroines cholerae similis* (due stipiti), *V. Cholerae asiatiquae, Micrococcus melitensis,* ed altri ancora.

Dalla parte speciale, delle ciglia di ognuno di questi batteri, dirò in una prossima nota, per cui attendo di espletare l'esame di altri tipi e stipiti batterici. Al momento credo interessante comunicare che usando questo metodo su vari stipiti di *Vibrio cholerae asiatiquae* ho costantemente dimostrato oltre al ciglio polare, altri prolungamenti più sottili di questo, ma molto più lunghi. Essi sono numerosi per ogni vibrione (da 4 a 20-30 ed anche più) e raggiungono una lunghezza che spesso supera i 30-40 diametri del corpo. Essi quando possono osservarsi in un batterio ben isolato, risultano non divisi dicotomicamente, nè mai riuniti da setti trasversali e formano spesso come una lunga scia filamentosa dietro il corpo batterico. Quando più vibrioni sono vicini, i filamenti dell'uno incontrandosi con quelli dell'altro formano degli intrecci fittissimi.

Figure simili, ma meno ricche, io ho pure costantemente dimostrato nei preparati del *B. pyocyaneus*. Negli altri batteri sin ora un tale reperto è ec-

cezionale e si riscontra solo nelle forme più corte e presumibilmente giovanissime. (*Proteus; tifo; paratifi*).

Data la costanza di questi reperti in numerosissime prove eseguite; data la ricchezza e precisione delle immagini, penso si debba escludere che possa trattarsi di prodotti artificiali del metodo. Infatti dovrebbe allora dimostrarsi come mai tali filamenti si notano sempre dipendenti dal corpo batterico e come mai essi non si producono nei preparati di altri batteri mobili ed immobili, trattati proprio nell'istessa maniera.

Cosa essi stiano ad indicare non è cosa facile a dirsi coi soli dati raccolti sin oggi. Mi sembra però che si possa fin d'ora escludere che rappresentino organi di movimento, giacchè data la loro lunghezza ed abbondanza, sono da ritenersi impropri a tal fine.

Essendo a conoscenza di una speciale mutazione di un vibrione di colera (studiato dal Neri), che col tempo aveva perduta la mobilità, ed era stato riscontrato atrico (colorato coi metodi più raccomandati per la dimostrazione delle ciglia), ho voluto vedere cosa si potesse dimostrare, in questo speciale stipite atrico, gentilmente inviatomi dal prof. Neri, trattandolo col mio metodo di colorazione delle ciglia.

L'esame in goccia pendente di questo vibrione me lo fece vedere immobile. I preparati trattati con il mio metodo mi hanno dimostrato delle lunghissime e numerosissime appendici dipendenti dal corpo di questo vibrione, nel quale però mancava il ciglio polare caratteristico.

Questo fatto confermerebbe l'induzione che questi filamenti non sono organi di movimento.

L'unica ipotesi che io tenterei con ogni riserva di avanzare per ora è che essi possano indicare degli elementi che partecipano al fenomeno di nutrizione batterica.

RIASSUMENDO: per riuscire prontamente e facilmente a dimostrare gli eventuali prolungamenti del corpo dei batteri, io ritengo molto vantaggioso seguire esattamente il seguente procedimento:

La cultura del batterio di cui si vogliono studiare le ciglia, deve esser fatta su terreno agar, ottenuto dal brodo di Löffler con l'1 % di peptone e 0.5 % di cloruro sodico, più il 2 % agar-agar. La reazione deve essere leggermente alcalina al tornasole (al di sotto del punto neutro della fenolftaleina). La temperatura di sviluppo deve essere secondo l'*optimum* di sviluppo del batterio, e si riterrà sufficientemente sviluppata la cultura, quando alla superficie dell'agar si è costituito uno strato sottile di patina batterica (14-18 ore di sviluppo).

Per allestire i preparati si devono usare vetrini copri-oggetti molto puliti. Io, dopo vari tentativi, ho trovato semplice e ben rispondente un tale procedimento: In una scatola del Soika sufficientemente grande e con coperchio a slitta. si mettono dei vetrini copri-oggetti nuovi e si versa dell'acido cloridrico puro e fumante in quantità sufficiente a ricoprirli. Tenendo chiusa la scatola si imprime un movimento rotatorio, in modo che i vari vetrini slittino continuamente gli uni sugli altri.

Trascorsi 10 o 15 minuti primi, si toglie l'acido cloridrico e senza ulteriore lavaggio si versa dell'idrato d'ammonio puro concentrato; si chiude prontamente la scatola e si agita per un periodo di tempo pressochè uguale. Ciò fatto, si inizia una serie di lavaggi con acqua distillata, fino a completa eliminazione dell'ammoniaca. I vetrini si lasciano entro la scatola con dell'acqua distillata; e quando si desidera allestire i preparati, si prendono con le pinzette uno per uno dall'acqua distillata, si asciugano prima con garza ben pulita (evitando il contatto con le dita), si passano 7 o 8 volte su una fiamma Bunsen bene ossigenata, e poi si dispongono con la faccia che ha subìto il « *flambage* » in alto, entro una scatola del Petri che abbia il fondo tappezzato di carta.

Appena la cultura batterica è giunta a giusto sviluppo, con un comune ago di platino per batteriologia si fa un'ansa con occhiello di circa 4 mm. di diametro e con procedimento asettico la si carica di acqua distillata sterile e poi si va a scaricarla su un punto della patina di cultura in agar del batterio in esame. Imprimendo piccoli ed opportuni movimenti all'ansa, si fa in modo che una piccola parte della patina batterica si emulsioni nella goccia d'acqua introdotta. Fatto ciò, si carica l'ansa con questa sospensione e si passa a diluirla con qualche cmc. di acqua distillata sterile, contenuta in un vetrino d'orologio pur esso sterilizzato e racchiuso in una scatola del Petri.

Di questa sospensione batterica si fa anzitutto un esame in goccia pendente per giudicare approssimativamente della quantità di batteri e della loro mobilità, poi si passa a distribuire sui vetrini nel modo seguente: nel centro di ognuno dei vetrini già puliti nel modo anzidetto, con la stessa ansa di circa 4 mm. di diametro, si mette una goccia d'acqua distillata sterile. Ciò fatto, con una piccola ansa normale, si porta in ognuna di queste gocce un'ansata della sospensione batterica preparata come sopra. Si portano ad essiccare in termostato, tenendo aperta la scatola fino a completo essiccamento dei preparati.

Se tutto è stato fatto con criterio, i vetrini devono mostrare un lieve opacamento solo verso la periferia del campo.

Su questi preparati essiccati (che si conservano buoni per vari mesi) si deve fare agire il seguente

LIQUIDO FISSATORE-MACERATORE. — In un palloncino si mettono: 3 gr. di allume potassico cristallizzato e ben triturato; ½ gr. di acetato di zinco cristallizzato e ben triturato; 3 gocce di acido acetico glaciale; 100 cmc. di acqua distillata.

Si porta a bagno-maria bollente, e quando tutto è bene sciolto e bollente, vi si aggiunge quest'altra *soluzione* già così allestita:

7 gr. di acido tannico, purissimo, all'etere; 2 gr. di cloruro ferrico, purissimo, ben conservato; 35 cmc. di alcool metilico, purissimo; 15 cmc. di acqua distillata.

Si lascia il tutto per qualche minuto in bagno-maria bollente, poi si toglie il palloncino dal bagno-maria, si chiude bene e si conserva in luogo tranquillo e fresco.

Trascorsi due o tre giorni, il liquido è pronto per l'uso, previa filtrazione su carta. È bene filtrare ogni volta solo quella quantità di liquido che può es-

sere necessario al momento, ed è bene metterlo in una boccetta a contagocce perchè più facilmente si potrà distribuirlo sopra i preparati.

Sul preparato opportunamente mantenuto da una pinza Cornet, oppure disposto in un piccolo vetrino d'orologio, si versano 14-15 gocce di detto liquido, in modo che si ricopra tutta la faccia superiore del vetrino. Si lascia alla temperatura-ambiente per un tempo vario da 20 minuti ad un'ora. A metà tempo è bene aggiungere sul preparato alcune altre gocce del liquido.

Quando si desideri accelerare questo tempo di fissazione e mordenzazione si può ricorrere al riscaldamento del liquido, con l'avvertenza che per i preparati di alcuni batteri, questa temperatura non deve essere superiore a quella dei primi vapori e la durata di esposizione non superiore a qualche minuto (b. del tifo, paratifi, ecc.), mentre per altri si può anche raggiungere l'ebollizione, senza danno per la dimostrazione delle ciglia nel batterio (*B. proteus, pyocyaneus, V. cholerae,* ecc.) (*).

Quando si fa uso del calore è opportuno versare ancora del nuovo liquido fissatore-maceratore sul preparato, prima di passare al lavaggio in acqua, che deve farsi bene prima di passare alla

COLORAZIONE: In un vetrino d'orologio si versa un po' d'acqua di anilina (preparata emulsionando fino a saturazione dell'olio di anilina puro in acqua distillata e poi filtrando per due volte su carta) e su questa alcune gocce di soluzione alcoolica satura di cristal-violetto, o meno bene, di violetto di genziana, oppure liquido di Ziehl. Il preparato già lavato si tiene in questo liquido a caldo per qualche minuto. Si lava, si monta con balsamo e si osserva.

Quando i preparati così trattati presentassero un campo non troppo limpido, la ragione facilmente è da ricercarsi nella poca cura avuta per la pulizia dei vetrini o per la sospensione batterica. Si può in buona parte ovviare a tale inconveniente, mettendo il preparato, già mordenzato e lavato nel seguente

Liquido chiarificatore. — 7 gr. di tannino, purissimo, all'etere; 2 cmc. di formalina pura; 1 cmc. di fenolo puro; 100 cmc. di acqua distillata.

In questo liquido il preparato può restare immerso a seconda del caso, da qualche minuto ad alcuni minuti, finchè il vetrino guardato per luce rifratta appare diafano e ben terso.

Lo si lava bene con acqua e poi si colora come dissi.

Questo bagno chiarificante, se pulisce il campo, toglie però un po' di rilievo alle ciglia; va quindi usato con criterio e solo in quei casi in cui si è già accertato che il batterio ha ciglia ben visibili.

Il liquido invecchiando può perdere un po' delle sue qualità mordenzanti, ma ha il vantaggio di dare preparati più nitidi. Se a freddo non agisce prontamente, con un leggero riscaldamento si ottiene l'effetto desiderato.

Sono grato al mio maestro, Prof. Sclavo, per l'assiduo interessamento al mio lavoro e per i consigli datimi.

Firenze, 10 marzo 1921.

---

* *N. B.* — I primi liquidi da me composti e di alcuni dei quali più avanti ho dato le formule, non avevano la capacità di agire a temperatura ambiente, essi riuscivano a mordenzare le ciglia batteriche solo dopo riscaldamento più o meno alto.

LETTERATURA.

(1) EHRENBERG. *Die Infusionsthierchen*. Berlin, 1833.
(2) COHN. *Untersuchungen ueber Bacterien*. Beitr. zur Biol. der Pflanzen I., 2 P., p. 127.
(3) WARMING. *Om nogle Ved. Danmarks kister levende Bacterier Videnskabelige Meddedelser fra den naturhistoriske*. Forening i. Kjobenhavn.
(4) KOCH. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*. B. II, H. 3, 1877.
(5) VAN TIEGHEM. *Sur les prétendus cils des bactéries*. Bull. de la Soc. Bot., 1879, p. 37.
(6) KUENSTLER. *Contribution à la technique des Bactériacées*. C. R. de l'Académ. des Sc., 1884, CV, p. 684.
(7) LOEFFLER F. *Eine neue Methode zum Faerben der Mikrorganismen, im besonderen ihrer Wimperhaere und Geisseln*. Centralbl. f. Bacter. u. Paras. Bd. VL., 1889, p. 209.
(8) LOEFFLER. Centralbl. f. Bact. u. Paras., VII, 1890, p. 625.
(9) MESSEA. Rivista d'igiene e sanità, Roma 1890, n. 14.
(10) DOWDESWELL. *Note sur les flagelles du microbe du choléra*. Ann. de Micrographie, vol. II, n. 8.
(11) STRAUSS. *Sur un procédé de coloration à l'état vivant des cils ou flagelles de certaines Bact. mobiles*. Soc. de Viol., 18 juin 1892.
(12) SACHARROFF. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.
(13) KLEIN. Centralbl. f. Bakt. Band., XII, 1893.
(14) HESSERT. Centralbl. f. Bakt. Band., XIII, 1894.
(15) VAN ERMENGHEM. Trav. du Lab. d'Hig. et de Bact. de l'Université de Gand, I, fasc. 3.
(16) SCLAVO. Ministero dell'Interno, Laboratori scientifici della Direzione di Sanità. Roma, anno 1892.
(17) NICOLLE et MORAX. *Technique de la coloration des cils*. Ann. de l'Instit. Pasteur, VII, 1893, p. 554.
(18) HINTERBERGER. Centralbl. f. Bakt. Band 27, 1900, n. 16, B. XXX, 1901, n. 11.
(19) BUNGE. *Ueber Geisselfaerbung von Bact*. Fortschr. der Med., XII, 1894, n. 12.
(20) REMY et SUGG. Travaux du laboratoir d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université de Gand, vol. I, 1893. Central. f. Bact Band XIV, pag. 70.
(21) BOWILL. Hygienische Rundschau, 1898, VII, pag. 11 e 105.
(22) WELKE. *Eine neue Methode der Geisselfaerbung*. Arch. f. Klin. Chirurgie 1899, Bd. LIX, Heft 1, pag. 129; Centralblatt 1889, Bd. 26, pag. 520.
(23) ZETTNOW. *Ueber Geisselfaerbung bei Bakterien*. Archiv fuer Hygiene und Infection Krankh., Band 30, 1899, pag. 95.
(24) DE ROSSI. *Archivio per le Scienze Mediche*. Torino 1900, vol. XIV, f. 30, p. 297. — Il Archivio d'Ig. San. Pubb., anno XIII, n. 23, 1902, p. 907.
(25) MAC CONKEY. The Thompson Yates Laboratories Riport. Liverpool, 1901.
(26) SMITH LECTSHWORTH M. D. Publication Comell University Medical College, 1901.
(27) VALENTI. Rivista Ig. Sanità Pubb., 1903, p. 440.
(28) GEMELLI E. *Di un nuovo metodo di colorazione delle ciglia dei bacteri*. Giornale del R. Soc. d'Ig., 1903, p. 69.
(29) PITFIELD. Citato in Smith Bacteria in Relation to Plant Diseases, vol. I, pag. 191, a. 1905.
(30) PITFIELD RICHARD MUIR. Journ. Path. and Bacteriol., V, 374. Mann. «Phisiological Histology», Oxford, 1902.
(31) CERRITO. *Nuovo metodo della colorazione delle ciglia batteriche*. Ist. d'Ig. Sperim., XIII, 1903, p. 208.
(32) BENIGNETTI e GINO. *Di una vantaggiosa modificazione al metodo di Pitfield*. Riv. d'Ig. e San. Pubb., n. 9, p. 276, 1906.
(33) TRIBONDEAU. C. R. de la Société de Biologie, 1 avril 1916.
(34) DE GRANDI. *Osservazioni intorno alle ciglia del bacillo del tetano*. Riv. d'Ig. e San. Pubb., XIII, n. 24, 1902, p. 939.
(35) PETRUSCHKY. Bacterio Chemisque Untersuchungen, VII, Band, n. 1 und 2.
(36) GUENTHER. Einfuehrung in das Studium der Bakteriol., 1893.
(37) MIGULA. Systeme der Bakterien, B. 1.
(38) MIGUEL et CAMTIER. Bactériologie, 1902, Paris.
(39) ERRERA L. *Sur l'emploi de l'encre de Chine en Microscopie*. Bull. Soc. Belge de Microscopie, X, p. 478, 1884.

(40) BURRI R. Das Tuschever fahren, Jena.
(41) NITSCHE. Centralbl. f. Bacteriol. Orig., 63, p. 575, 1912.
ARRISON. Bull. Med. Journal II, pag. 1547, 1912.
(42) FISCHER. (In-8, di 42 pag., 3 pl., 1909). *Untersuchungen Ueber Bacterien*. Jahrb. f. wiss. Bot., Bd. 27.
(43) EISENBERG. I. Centralbl. f. Bacteriol. Orig. 55° et 56°, p. 183, 1910. II. Centralbl. f. Bacteriol. Ref. Beilage zu Band 54, p. 145, 1912.
(44) DALLINGER DRYSDALE. *On the existence of flagella in bacterium termo*. The Monthly Microscopical Journ., 1875.
(45) NEUHAUS. *Ueber die Geisseln an den Bacillen der asiatichen Cholera*. Centralbl. f. Bakt und Paras. Band., V, p. 81.
(46) TRENKMANN. Centralbl. f. Bakt. 1890, B. VIII.
(47) NERI F. *Perdita permanente della mobilità delle ciglia in uno stipite di vibrione colerigeno*. L'Igiene Moderna, anno V, n. 9, sett. 1912

RIVISTE SINTETICHE E CRITICHE

Le sindromi anatomo-cliniche del corpo striato.

Dott. GUSTAVO ARTOM, libero docente e assistente
nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma
diretta dal prof. G. MINGAZZINI.

Forse, se lo Hyrtl avesse vissuto più a lungo, avrebbe pensato che era soverchio pessimismo il ripetere le amare parole del Fantoni a proposito del sistema nervoso centrale: «*Obscura textura, obscuriores morbi, functiones autem obscurrimae*», tanta è la somma di cognizioni di cui il dottrinario si è arricchito in questo ultimo trentennio.

Tuttavia dobbiamo confessare che quelle parole rispondevano pienamente a verità fin quasi a questo tempo quando si riferissero alla fine anatomia, alla fisiologia e alla patologia del nucleo lenticolare e caudato. Le nostre cognizioni anatomiche in questo campo erano infatti limitate a una grossolana morfologia, nessuna luce avevano portato le esperienze fisiologiche sopra organi così profondamente situati e circondati da altre formazioni importantissime, mentre la nostra ignoranza poteva dar l'illusione che nessun valore per la patologia avessero questi gangli.

In pochi anni immenso e veramente consolante è il progresso che si è compiuto per opera di C. e O. Vogt, Bielschowsky, Mingazzini, Ayala, Anton, Alzheimer, Wilson, Strümpell, Marie, Lhermitte, Zingerle e di altri, progresso dovuto essenzialmente alle ricerche di cito-architettura, di anatomia comparata e di anatomia clinica.

L'anatomia comparata ha infatti dimostrato che quel complesso costituito dal nucleo caudato e dal nucleo lenticolare, che va sotto il nome di corpo striato, è scindibile in due parti: una parte filogeneticamente più antica coesistente col *paleopallium*, detta perciò *paleostriatum*, un'altra parte filogeneticamente più recente contemporanea al *neopallium*, perciò detta *neostriatum* (Ariens Kappers, De Vries).

Il *paleostriatum* è costituito dal *globus pallidus*, il *neostriatum* dal guscio del *nucleus lentiformis* o *putamen*, secondo l'espressione di Burdach, e dal *colliculus caudatus*.

Però già l'anatomia macroscopica poteva dimostrare quanto intime fossero le connessioni fra le due parti del *neostriatum* nel che consente anche l'embriologia. Infatti inizialmente le due masse grigie del nucleo lenticolare e del caudato sono riunite in una massa unica nella quale penetra in seguito il segmento anteriore della capsula interna, che la divide nelle due porzioni che noi vediamo a sviluppo completo. Però la capsula non arriva fino all'estremità frontale di queste formazioni e, in corrispondenza di questa regione, è chiaramente visibile anche nell'adulto che il *putamen* per mezzo di numerosi prolungamenti di sostanza grigia è riunito al nucleo caudato dal quale rimane invece costantemente separato il *globus pallidus*. È anche notevole il fatto, che aveva già colpito fin dal principio del secolo scorso il Burdach che, mentre il *putamen* presenta la stessa colorazione grigio-rossastra del nucleo caudato, il *globus pallidus* spicca per la sua sostanza grigio-chiara.

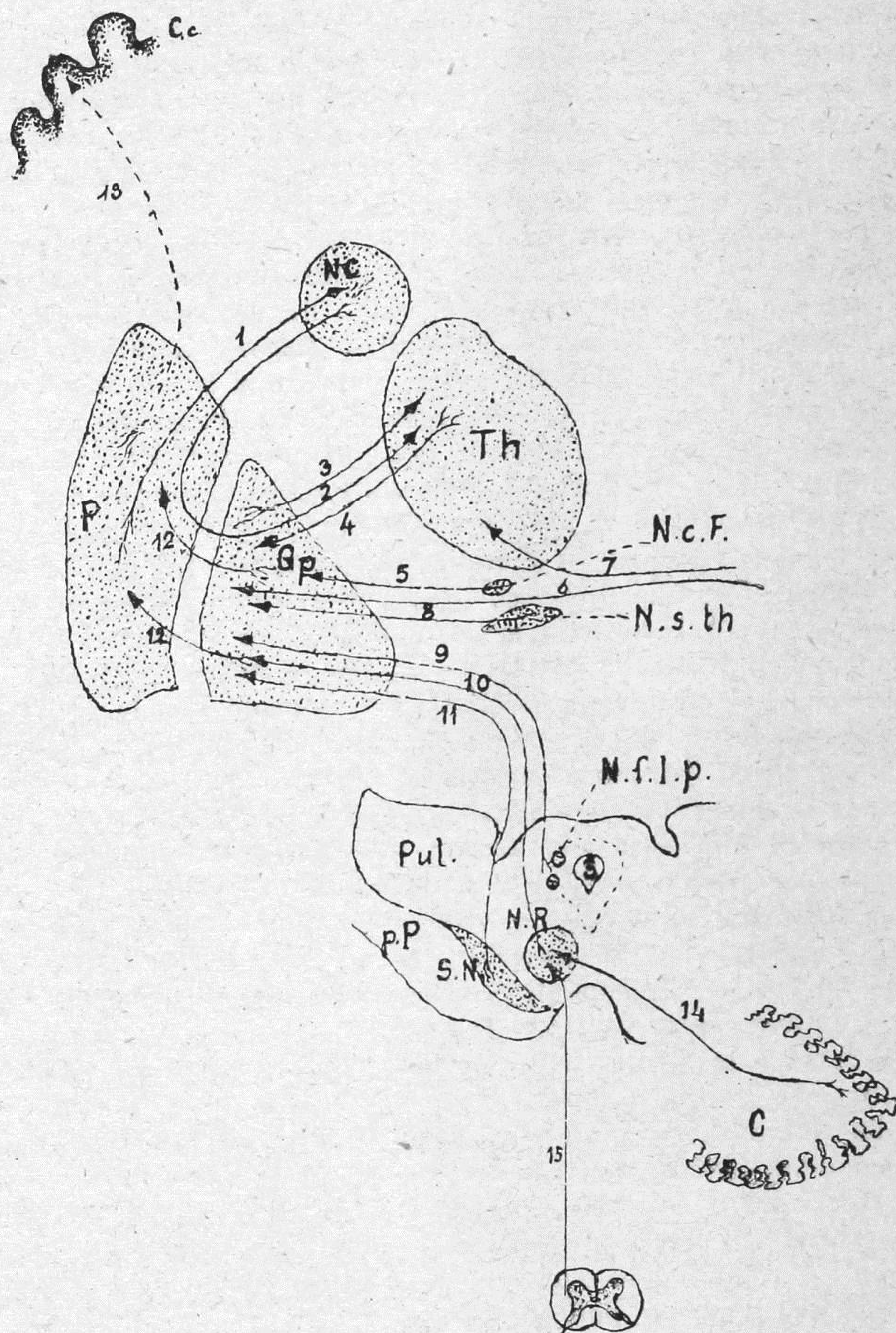
Le constatazioni del profondo anatomico tedesco trovavano la conferma nelle indagini moderne condotte con metodi ben più perfezionati. Gli studi istologici (Ramon y Cajal, C. ed O. Vogt, Bielschowsky, Ayala) hanno infatti dimostrato come il *nucleus caudatus* e il *putamen* contengano due specie di cellule: cellule piccole più numerose e cellule più grandi quà e là sparse fra di esse. Le cellule piccole appartengono al 2° tipo di Golgi, sono polimorfe ed hanno un corpo cellulare pallido, senza sostanza cromatofila e senza fibrille ben differenziate. Le grandi cellule appartengono al 1° e al 2° tipo di Golgi, hanno forma triangolare o poligonale con protoplasma presentante zolle cromatofile, pigmento lipoide, apparato fibrillare, dendriti riccamente ramificati. Il corpo cellulare è assai spesso circondato da elementi gliali, nei quali già normalmente si trovano traccie di neuronofagia: ciò che dimostra la grande labilità di questi elementi. Le fibre nervose mielinizzate nel caudato e *putamen* non sono abbondanti; in ogni taglio appaiono sotto forma di fasci prevalentemente trasversali ed orientati in senso radiale. Tra questi fasci vi è un reticolo fittissimo di fibrille nervose sottilissime e senza mielina. Notevole è che nell'adulto in condizioni normali si possono avere nel *putamen* e nel *caudatus* calcificazione dei vasi e concrementi calcarei liberi nel tessuto senza che negli altri vasi cerebrali ci siano segni di arteriosclerosi.

Affatto diversa è la struttura del *globus pallidus*. Questo è formato da cellule di un solo tipo, del 1° tipo di Golgi. Il corpo cellulare ha forma allungata, abbondanza di zolle cromatofile, apparecchio fibrillare prevalentemente fascicolare e dendriti abnormemente lunghi, che formano la massima parte della cellula. Alla superficie del corpo cellulare e dei dendriti si vedono dei corpuscoli terminali unciniformi numerosissimi, che rappresentano i rigonfiamenti terminali di fibrille amieliniche, le quali dal canto loro derivano dalle ramificazioni delle grosse fibre mieliniche di cui è ricco il *globus pallidus*.

L'anatomia comparata, l'embriologia e la cito-architettonica concordano adunque nel dimostrare come il *putamen* e il *caudatus* siano due formazioni omogenee da separarsi dal *globus pallidus*. L'unica differenza tra il *caudatus* e il *putamen*, del resto di scarsa importanza, è che le cellule del *caput caudati* hanno dimensioni un po' maggiori. Spatz poi ha osservato, nelle glia del *pallidus*, la presenza di grasso, che non si riscontra nel *putamen* e sul *caudatus*. Lo stesso Spatz e il Guizzetti hanno poi dimostrato la presenza nelle cellule nervose del *pallidus* di granulazioni protoplasmotiche contenenti ferro abbondanti come nella *substantie nigra*, mentre queste sono assai più scarse nelle altre due formazioni summenzionate. È poi notevole e scuscettibile, come vedremo, di deduzioni fisiopatologiche il fatto dimostrato da Ayala che tutte queste varie formazioni non hanno, nei vari punti, una struttura assolutamente identica. Ad ogni modo rimane impregiudicato il valore assegnato alle tre formazioni componenti il corpo striato. Onde a buon diritto gli anatomici dividono oggi il corpo striato in due porzioni: lo *striatum* col qual

nome intendono la riunione del *putamen* e del *caudatus*, e il *pallidum* costituito dal *globus pallidus*.

Odologia. — Il corpo striato contiene vie endogene, vie esogene e vie associative.



Connessioni del N. Lenticolare. (Schema di G. Ayala).

C. Cervelletto — Cc. Corteccia cerebrale — Gp. Globus pallidus — N. c. F. Nucleo del campo di Forel — N. s th. Nucleo subtalamico — N. R. Nucleo rosso — N. f. l. p. Nuclei del fascicolo longitudinale posteriore — P. Putamen — Pul. Pulvinar thalami — p. P. Pes pedunculi — S. Acquedotto di Silvio — S. N. Substantia nigra — Th. Talamo ottico — 1. F. strio lenticolari — 2. f. talamo-striate 3. f. talamo-lenticolari — 4. f. lenticolo-talamiche — 5. f. fra N. lenticolare e N. del campo di Forel — 6. f. lenticolo-commissurali — 7. f. talamo-commissurali — 8. f. lenticulo-subtalamiche seu strio lusiniane — 9. f. lenticolo-mesencefaliche — 10. f. lenticulo rubrali — 11. f. lenticolo-nigrali — 12. f. intranucleari seu putamino-pallidali — 13 f. cortico-lenticolari — 14. f. rubro-cerebellari — 15. f. rubro-spinali.

1° Le vie endogene partono essenzialmente dal *globus pallidus*, il quale invia delle fibre omolaterali al talamo (fibre pallidotalamiche); al *corpus subtalamicum* (fibre pallido-luysiane); al nucleo dell'area di Forel; alla *substantia nigra* (fibre pal-

lido-nigriche); al nucleo rosso (fibre pallido-rubriche); al nucleo della commissura posteriore; al nucleo interstiziale o nucleo magnicellulare del *fasciculus longitudinalis posticus*. Vi sono poi delle fibre che, attraverso la commissura ipotalamica inferiore, si portano al lato opposto seguendo poi un decorso non bene conosciuto.

Infine molti ammettono fibre striato-corticali congiungenti il corpo striato, specie il *globus pallidus*, alla corteccia. Queste, secondo Sterzi, sono sparse per tutta la sostanza bianca e in alcuni mammiferi si possono dimostrare sperimentalmente per mezzo della degenerazione retrograda consecutiva a lesioni della corteccia cerebrale. Bielschowsky ha potuto seguire degli axoni provenienti dalle cellule del *globus pallidus*, che si portavano verso la capsula interna.

2° Le vie esogene sono date da fasci, che congiungono dallo stesso lato il talamo col *globus pallidus* (fibre talamopallidali), col caudato (fibre talamocaudate), col *putamen* (fibre talamoputaminali omolaterali). Alcune fibre, attraverso la *decussatio Foreli*, si portano al *pallidus* controlaterale (fibre talamo-pallidali eterolaterali).

Una questione largamente dibattuta è quella che riguarda le connessioni del corpo striato con la corteccia. Sterzi non ammette l'esistenza di fibre cortico-striate e dello stesso parere sono C. e O. Vogt, v. Monakow, Wernicke, Déjerine. Per contro già Meynert ammetteva fibre corticoputaminali e da molti anni Mingazzini sostiene che « almeno la porzione anteriore del lenticolare (*putamen*) riceve probabilmente fibre di proiezione della corteccia rolandica ». Secondo Bielschowsky tra le fibre nervose mielinizzate del *caudatus* e *putamen* ve ne sono di origine corticale, le quali probabilmente attraversano queste formazioni per andare ai centri più distali, lasciandovi però delle collaterali. Ayala poi dal canto suo studiando la mieloarchitettura del lenticolare ha constatato che nella parte dorsale del *putamen* la disposizione delle fibre è differente da quella della porzione ventrale. Nella porzione dorsale infatti vi sono fibre in numero maggiore e con direzione verticale, le quali danno l'impressione come se provenissero dal piede della colonna radiata. Questo dato obbiettivo, secondo l'autore, acquista il valore di argomento probativo in favore dell'esistenza delle fibre corticoputaminali, per il fatto che armonizza con reperti anatomo-patologici. Un caso di Giannuli, p. es., dimostra le connessioni della corteccia cerebrale col *putamen* e specialmente col *pallidus*. In favore di questa tesi si possono inoltre portare argomenti embriologici. Infatti Edinger nei feti ha visto un fascio di fibre, che dalla corteccia rolandica penetrava nei due segmenti del *pallidus*.

La porzione poi del mantello colla quale è più specialmente unito il corpo striato è rappresentata dalla zona rolandica.

Vie associative. — Il corpostriato ha infine delle vie associative, le quali sono rappresentate dalle diramazioni cellulari, che garantiscono le connessioni intraputaminali, intrapallidali e intracaudate, e da fibre putamino- e caudato-pallidali.

Concludendo, adunque, non è ancora pienamente dimostrata, ma è probabile l'esistenza di connessioni del corpo striato con la corteccia, specie con la zona rolandica, e quindi col punto d'origine delle vie piramidali. D'altro canto il corpo striato è in connessione indiretta con la via sensitiva per mezzo del talamo e mediante la via lenticolo-rubrica col nucleo rosso e di qui per il peduncolo cerebellare superiore col cervelletto e per il fascio rubromidollare col midollo spinale. È degno di nota che nel concetto di molti autori questa via lenticolo-rubro-spinale ha il valore di sussidiaria di quella piramidale (via motoria extrapiramidale). Del pari sono da ricordare i rapporti che il corpo striato contrae col fascicolo *longitudinalis posticus* e quindi coi nuclei di origine dei nervi mesencefalo-ponto-bulbari.

Premesse queste brevi note anatomiche, vedremo ora lo stato attuale delle nostre conoscenze sulle sindromi del corpo striato. Queste partendo da concetti essenzialmente clinici si possono dividere in: 1° acute; 2° croniche.

SINDROMI ACUTE.

1° *Malacie, emorragie.* — In questi casi è frequente la sindrome del Mingazzini dovuta, secondo l'autore, a lesione del *putamen.* Essa è caratterizzata essenzialmente da un'emiparesi dal lato opposto lievemente spastica, la quale per lo più risparmia il facciale superiore. Il *deficit* nei movimenti attivi è in genere uniforme nei vari segmenti e lieve. Il più delle volte l'ammalato riesce a camminare, i passi sono lenti e ravvicinati colla gamba del lato paretico in lieve flessione sulla coscia, il piede striscia sul suolo senza quasi mai presentare il movimento elicopode così peculiare delle lesioni capsulari. I riflessi tendinei sono generalmente più vivaci nel lato paretico mentre il riflesso di Babinsky e i cloni sono eccezionali. Dal lato della sensibilità si ha lievissima ipoestesia, ora per tutte le forme, ora soltanto per la dolorifica e tattile, ora soltanto per la dolorifica. In parecchi casi poi di malacie ed emorragie del nucleo lenticolare (e del caudato) si sono osservati disturbi trofici sotto forma di atrofia muscolare più o meno spiccata e generalmente a rapida evoluzione in corrispondenza degli arti paretici. A questo proposito è noto che Kirckhoff ha sostenuto che le fibre trofiche provenienti dalla corteccia cerebrale decorrono molto vicine a quelle motorie, e che in una parte del loro decorso intracerebrale si separano da esse per portarsi nel nucleo caudato e nel *putamen.* Anche Mingazzini e Giannuli assegnano al corpo striato funzioni trofiche. Secondo Mingazzini poi in casi di lesione dei tre quarti posteriori del *putamen* sinistro si ha disartria. Il Bregmann ha recentemente descritto un caso di disartria conseguente a lesione del nucleo lentiforme destro in un mancino. Alcuni (Marie, Righetti) hanno sostenuto che lesioni del nucleo lentiforme di destra in individui mandestri possano, sebbene raramente, provocare disartria, e recentemente lo Henschen che questa possa pure aversi per lesione del nucleo caudato.

Come esito di malacie ed emorragie nel lenticolare e caudato si sono pure osservate (dal lato opposto in casi di lesione unilaterale, d'ambo i lati in casi di lesione bilaterale) ipercinesie sotto forme di tremori ora intenzionali ora no, movimenti coreici, atetosici, ipertonie e quadri più o meno simili alla malattia di Parkinson. Questi ultimi sono stati osservati anche nell'avvelenamento acuto da ossido di carbonio, nel quale appunto spiccano, tra le altre lesioni, la trombosi dei vasi del lenticolare con consecutive malacie.

Anche in casi di lesioni capsulari si possono osservare le ipercinesie, specie l'emicorea ed emiatetosi coesistenti con la emiplegia spastica, dovute all'interessamento ora del talamo, ora del corpo striato. In quest'ultimo caso essi ci offrono esempi di sindromi capsulo-striate. Queste hanno il loro termine di paragone in certe sindromi capsulari, che si producono tumultuosamente per lesione del nucleo lenticolare, e che rapidamente regrediscono per lasciar posto alla sindrome del Mingazzini, segno evidente che l'emiplegia in primo tempo era dovuta a diaschisi nel senso di Monakow.

Un sintoma che si è trovato come esito di emorragie e malacie piuttosto vaste del lenticolare (Bechterew e Oslankow, Giannuli, Biancone, Righetti) è la pseudomelia parestesica di Bechterew o parestesia pseudomelica di Mingazzini consistente in una sensazione abnorme della posizione degli arti. Anche in simili casi furono riscontrati disturbi trofici sotto forma di atrofia muscolare, di decubiti e di edemi.

Infine il Mingazzini, basandosi su una larga casistica clinica ed anatomo-patologica, ha sostenuto che lesioni della parte anteriore del nucleo lenticolare sinistro possano dare afasia motoria. Secondo il Mingazzini la via centrale motoria del linguaggio si compone di due neuroni: un neurone corticolenticolare e un neurone lenticolobulbare. Le fibre costituenti il primo hanno funzione fasico-motoria, in quanto sono esse stesse depositarie delle immagini motrici verbali, le fibre del secondo hanno funzioni verbo-articolari vale a dire trasmettono gl'impulsi ricevuti dal primo neurone fino ai nuclei bulbari. Nel *putamen* avverrebbe la concatenazione del primo e del secondo neurone. Più precisamente, secondo l'autore, in corrispondenza del terzo anteriore del *putamen*, che costituisce la zona lenticolare del terri-

torio fasico-motorio, convergono, dopo aver traversato il centro ovale, le fibre provenienti dalla zona fasico-motoria corticale di sinistra e quelle provenienti dalla zona omologa di destra attraverso il corpo calloso. Si inferisce da ciò che, per lesioni di questa zona, si debba avere un'afasia motoria tipo Broca, la quale ha come caratteristica quella di essere inguaribile. Quest'ultima particolarità si comprende quando si pensi che in tale sede viene lesa la via fasico-motoria non solo dell'emisfero sinistro, ma anche quella dell'emisfero destro e perciò viene resa impossibile ogni attività compensatoria per parte di quest'ultimo.

Corea acuta di Sydenham. — In questa malattia si hanno lesioni, se non esclusive, certo predominanti nel corpo striato. Infatti il quadro anatomo-patologico della *chorea mollis*, come Méry e Babonneix, Delcourt e Sand, Marie e Tretiakoff hanno messo in evidenza, consiste in lesioni infiammatorie diffuse, però più spiccate nelle formazioni che ci interessano.

SINDROMI CRONICHE.

I. *Degenerazione lenticolare progressiva (necrosi lenticolare totale di O. e C. Vogt).* — Questa malattia era già stata descritta nel 1890 da Ormerod, nel 1896 da Homén, nel 1906 da Gowers, che la chiamò corea tetanoide, nel 1908 da Anton, che ne pubblicò un caso sotto la denominazione di demenza coreo-astenica con iperplasia giovanile nodulare del fegato. Fu però ben isolata e nettamente caratterizzata dal Kinnier Wilson nel 1912. In Italia fu studiata dal De Lisi, che ne pubblicò un caso esaurientemente studiato dal punto di vista clinico e anatomo-patologico.

È una malattia spesso famigliare, che si inizia fra i 10 e i 20 anni, e termina con la morte dopo un decorso da pochi mesi a cinque e più anni. I sintomi principali sono:

a) ipercinesie: queste si hanno per lo più sotto forma di tremore delle membra e talora anche del capo e del tronco ad oscillazioni regolari da quattro ad otto al secondo, crescente coi movimenti volontari, con la fatica, con le emozioni, cessante col sonno e col completo riposo. Qualche volta si hanno movimenti simili all'atetosi e alla corea;

b) ipertonia generalizzata a tutta la muscolatura volontaria, fatta eccezione per quella degli occhi, la quale attacca contemporaneamente muscoli sinergici e antagonisti, ma con prevalenza i flessori. Spesso vennero osservate delle contratture ora temporanee, ora durature, e in qualche caso anche la contrazione paradossale di Westphal;

c) la stereotipia della mimica e delle attitudini per cui la *facies* è completamente rigida come pure è rigido tutto il corpo in posizione flessoria;

d) disfagia e disartria, riso e pianto spastico.

Per contro non si hanno disturbi trofici spiccati, ma solo dimagramento diffuso, non paresi o paralisi, ma solo astenia generalizzata, non alterazioni dei vari riflessi nè della sensibilità. Frequenti sono i sintomi psichici, variabili non solo nei vari individui, ma anche negli stessi individui a seconda del momento. Comune è il torpore psichico, la indifferenza affettiva, l'abbassamento della memoria, più raro uno stato di eccitamento con euforia. Dal lato dell'apparato digerente si ha inappetenza, nausea, vomito; eccezionalmente fu riscontrato ittero nei precedenti personali. Disturbi vasomotori sono stati pure segnalati da Cassirer, Stocker, Schütte, Higier).

Il substrato anatomo-patologico consiste essenzialmente in una degenerazione bilaterale simmetrica del *putamen* e, in grado minore, del *globus pallidus* e del *caudatus*, e in una cirrosi epatica con particolari caratteri. L'alterazione del *putamen* va dal semplice scoloramento alla presenza di lacune fino alla totale scomparsa. Istologicamente si ha una proliferazione di nevroglia, che successivamente degenera, e una conseguente scomparsa di cellule e di fibre nervose. Secondariamente alle alterazioni del lenticolare e caudato si trova una degenerazione di tutto

il sistema delle fibre efferenti. Le lesioni del tessuto nervoso si debbono ritenere indipendenti dai vasi; infatti le arterie non sono alterate, al massimo si presentano assottigliate. Il fegato presenta le note macro- e microscopiche di una cirrosi a tipo misto, ma prevalentemente multilobulare; in alcuni punti il tessuto epatico è conservato, in altri degenerato, in altri ancora presenta processi di attiva rigenerazione. In qualche caso, in cui esistono sintomi psichici spiccati, sono state trovate (Lejonne e Lhermitte) alterazioni dell'encefalo, vale a dire riduzione di volume della trave, atrofia delle cellule corticali, che si presentavano ricche di granulazioni lipocromiche, demielinizzazione diffusa della corona radiata. Nell'ambito degli organi interni sono state anche segnalate splenomegalia, sclerosi del pancreas e del rene, alterazioni regressive e progressive della tiroide, calcificazione e sclerosi dell'aorta e dei grossi vasi. De Lisi, che ha fatto un esame esauriente della milza, vi ha trovato alterazioni diverse da quelle che si hanno nelle comuni cirrosi epatiche e Lhermitte una sclerosi della polpa con ispessimento delle pareti dei vasi.

L'eziologia del morbo di Wilson è ignota. La sifilide pare possa escludersi. Alcuni hanno pensato ad un'autointossicazione di origine epatica e, per spiegare l'elettività del processo nel corpo striato, hanno ricordato la forte deposizione di pigmenti biliari che si riscontra in questa regione nell'ittero dei neonati. Certo è che i grandi sintomi della cirrosi nel morbo di Wilson non si osservano: mai ascite, rarissimo è l'ittero e solo si riscontra glicosuria, levulosuria, urobilinuria. Altri hanno fatto dipendere l'affezione epatica e la nervosa da una stessa causa, vale a dire da una intossicazione di origine intestinale ed in appoggio alla loro teoria hanno addotto i sintomi intestinali talvolta osservati. Altri infine hanno ammesso per il fegato un difetto congenito.

II. *La pseudosclerosi cerebrale di Westphal-Strümpell* è intimamente legata alla forma precedente, anzi, secondo lo Strümpell, il Maas e il Bostroem, le due forme sono identiche. I sintomi infatti sono molto simili a quelli della degenerazione lenticolare progressiva, sia per parte del sistema nervoso che per parte dei visceri. Nella degenerazione lenticolare progressiva, però, prevale la rigidità, nella pseudosclerosi il tremore. Questo colpisce interi segmenti del corpo ai quali imprime delle grandi escursioni, mentre nel morbo di Wilson è più minuto e coglie prevalentemente le estremità. Altre differenze in favore della pseudosclerosi sarebbero costituite da una maggiore gravità dei sintomi psichici e dalla presenza di accessi apoplettiformi ed epilettiformi. Caratteristica è la presenza di una particolare pigmentazione della parte periferica della cornea, della pelle, e qualche volta anche di alcuni visceri. Il pigmento, secondo Fleischer e Rümpel, è costituito da una combinazione argentica; Westphal però non vi ha trovato traccie di argento, ma, tra i materiali inorganici, soltanto dell'ossido di rame. Si deve però osservare che la pigmentazione può mancare, mentre gli altri sintomi non sono tali da prestarsi ad una distinzione assolutamente netta tra le due malattie. Aggiungasi che nei vari casi i sintomi possono modificarsi e combinarsi in modo tale da rendere talvolta difficile il decidere per l'una o per l'altra diagnosi, anzi Higier ha osservato due fratelli presentanti un quadro morboso, che nel 1° era catalogabile come morbo di Wilson, nel 2° come pseudosclerosi. La distinzione clinica non si può quindi dire netta, e fose è ben difficile da mantenere.

Un argomento migliore per la distinzione tra i due tipi morbosi ce lo porgono invece i reperti anatomo-patologici dei centri nervosi, studiati da Alzheimer e da Westphal. Dal reperto del primo autore risulta che nella pseudosclerosi si tratta di un processo non infiammatorio, che prende tutto il sistema nervoso, ma prevale nel *corpo striato*, nel talamo, nella regione ipotalamica, nel ponte e nel nucleo dentato del cervelletto. Vi è anche distruzione di tessuto nervoso, ma questa passa in seconda linea di fronte alle alterazioni della glia. Si riscontrano infatti cellule gliali giganti, che si distruggono senza mostrare particolare tendenza alla formazione di fibre, e cellule gliali con scarso protoplasma e grosso nucleo spesso

lobato, scarso di cromatina, fornito di membrana avente numerose pieghe. L'Alzheimer dal suo caso fu indotto a pensare che nella pseudosclerosi si trattasse di una precoce deviazione strutturale del sistema nervoso. Westphal riscontrò un reperto simile nel quale erano meno pronunciate le alterazioni della nevroglia, più spiccate quelle del tessuto nervoso, mentre vi era la pigmentazione corneale e una cirrosi del fegato. Sotto questo punto di vista è degno di nota quanto già aveva segnalato clinicamente il Söderbergh, che in un suo ammalato aveva osservato una epato- e splenomegalia con ascite.

III. *La distonia muscolare deformante di Oppenheim* (*neurosi tonica di torsione di Ziehen, spasmo di torsione progressivo infantile di Flatau e Sterling*) è riavvicinabile a queste due forme. Sotto questo nome s'intende una malattia che colpisce prevalentemente, ma non esclusivamente, gli ebrei russi. Si sviluppa in età pubere o quasi pubere, ha carattere progressivo ed è essenzialmente caratterizzata da spasmi tonici muscolari, che si producono nella stazione eretta e nel cammino. Questi dànno luogo ad abnormi e bizzarre posizioni di tutto il corpo, ma specialmente del bacino e del dorso (lordosi e scoliosi) e rendono assai difficile la marcia. Nel sonno e nel riposo in decubito supino cessano completamente, mentre l'ipertonia tosto si provoca in un determinato segmento se questo viene passivamente mosso. Anche qui si ha debolezza muscolare, ma non paralisi nè paresi nè disturbi dei riflessi (raramente è stato osservato il riflesso di Babinski) nè del trofismo, nè della sensibilità o degli sfinteri; la parola e la psiche sono normali, non vi sono alterazioni epatiche nè anello corneale pigmentato. In qualche caso furono descritti sintomi affini a quelli della paralisi agitante, vale a dire la rigidità del volto e il particolare movimento pillolare.

Non esistono ancora autopsie di casi tipici di questa affezione già da Oppenheim posta vicina all'atetosi idiopatica. Thomalla ha descritto un caso atipico per l'interessamento del volto, per la presenza di movimenti atetosici alla mano destra, di disartria e disfagia, del riflesso di Babinsky, nel quale a poco a poco alla contrattura temporanea subentrò una rigidità duratura. All'autopsia si rinvennero lievi alterazioni corticali, una degenerazione denticolare progressiva e una cirrosi epatica coi caratteri di quella del morbo di Wilson e della pseudosclerosi. L'autore avvicina questo caso alle due forme precedenti e all'atetosi doppia e queste quattro malattie riunisce in un gruppo unico colla paralisi agitante infantile sotto la rubrica comune di distonia lenticolare. Ed invero l'affinità clinica ed anatomo-patologica di queste varie forme non può essere messa in dubbio. Però il nome di distonia lenticolare applicato soltanto ad esse mi pare alquanto improprio, perchè come vedremo l'alterazione del tono è comune a tutte le lesioni croniche del corpo striato di cui costituisce il segno fondamentale. Non si vede perciò perchè il nome di distonia debba essere applicato soltanto ad alcune e non a tutte.

IV. *Rigidità semplice congenita e regressiva.* — In questa forma si tratta di una varietà di morbo di Little: senza lesione delle vie piramidali e quindi senza sintomi per parte di queste. Essa è essenzialmente caratterizzata da ipercinesie, che vengono esagerate da stimoli periferici, da movimenti intenzionali e da emozioni, sotto forma di movimenti atetosici e, meno frequentemente, coreiformi, da ipertonia più spiccata agli arti inferiori talvolta permanente, talvolta temporanea, da sincinesie, crisi di riso e pianto spastico. I movimenti spontanei sono scarsi e male eseguiti, spesso furono osservati stereotipia della mimica e delle attitudini, disturbi della masticazione, della deglutizione e dell'articolazione delle parole. Anche qui manca, come nelle forme precedenti, ogni sintomo per parte delle vie piramidali e ogni disturbo della sensibilità. Se qualche volta fu trovato il riflesso di Babinsky, questo non era che un pseudo riflesso di estensione dell'alluce dovuto a un movimento atetosico.

Questa malattia secondo C. e O. Vogt, è frequente, ben individualizzata, con-

genita e spesso famigliare senza essere ereditaria e può regredire fino al cinquantesimo anno. Il substrato anatomo-patologico (C. e O. Vogt) consiste nella scomparsa delle cellule gangliari dello *striatum*, che sono rimpiazzate da una spessa rete di fibre mieliniche fini. Si ha così la formazione di placche fibro-mieliniche, che danno al corpo striato un particolare aspetto marmoreggiato (*status marmoratus* di C. e O. Vogt).

V. *Rigidità generale progressiva con atetosi* (C. e O. Vogt). — Si tratta in questa forma di una malattia, che per lo più si inizia nei primi mesi di vita, ma che può anche iniziarsi più tardi (Fischer, Rothmann). Essa è essenzialmente caratterizzata da rigidità e da atetosi come la malattia precedente. La rigidità da principio può essere localizzata ad alcuni segmenti del corpo, temporanea o soggetta ad esacerbazioni temporanee, specie in rapporto con i movimenti volontari e con le impressioni psichiche, in seguito va sempre progredendo fino a diventare generalizzata e permanente. Anatomo-patologicamente in questi casi si trova una distruzione delle fibre mieliniche (*status dysmyelinisatus* di C. e O. Vogt), del corpo striato, segnatamente del *globus pallidus*, che si presenta impicciolito. Le fibre striopallidali, pallido-talamiche, pallidoluysiane sono distrutte. Vicino a questa si può porre la forma descritta da Spiller sotto il nome di distonia lenticolare e un caso di Westphal riportato da C. e O. Vogt sotto la denominazione di focolai di proliferazione gliale nello *striatum* con contemporanee alterazioni presenili del sistema striale. Il malato di Spiller presentò un'atetosi doppia acquisita con disartria e disfagia con evoluzione mortale in qualche anno. All'autopsia si riscontrò una disintegrazione molto pronunciata del *putamen* e del caudato con riduzioni di volume del *globus pallidus* le di cui fibre erano conservate. Nell'ammalato di Westphal, che morì in capo a poche settimane per malattia intercorrente si aveva atetosi con sintomi, che ricordavano lo spasmo di torsione e la paralisi agitante. Anche qui vi era, oltre ad alterazioni corticali, uno *status desintegrationis* particolarmente dello *striatum*. Nel reperto anatomo-patologico spiccava sopratutto la proliferazione gliale, che in parecchi punti dello *striatum* aveva sostituito il tessuto normale. Questi casi dimostrano che all'atetosi non corrisponde un unico substrato anatomo-patologico.

VI. *Chorea chronica.* — Gli studi concordi di molti autori (Anton, Jelgersma, Alzheimer, Kleist, Marie e Lhermitte, Kiesselbach, C. e O. Vogt, Pfeiffer, d'Antona) mettono in evidenza le gravi alterazioni dello *striatum* nelle coree croniche. Secondo C. e O. Vogt nelle varie specie di corea cronica si ha una necrosi elettiva e progressiva delle cellule nervose, specie delle piccole, con intensa reazione della neuroglia mentre i grossi fasci mielinici striopetali rimangono conservati. I residui dello *striatum* appaiono quindi enormemente ricchi di mielina onde questo acquista in aspetto particolare denominato da C. e O. Vogt *status fibrosus*. Se però le alterazioni dello *striatum* sono prevalenti, non bisogna però credere che siano isolate. Da altri infatti sono state riscontrate lesioni nel *globus pallidus*, nella regione subtalamica, nel nucleo dentato (del cervelletto), nel bulbo, nel ponte e perfino nel midollo spinale. A questo gruppo apparterrebbero tutte le coree croniche. C. e O. Vogt vi annoverano la corea cronica progressiva con o senza sintomi psichici, la corea, che si riscontra come sintomo di una particolare forma di paralisi cerebrale infantile (quella tipo Bielschowsky) e la corea osservata talvolta nei dementi paralitici. In tutte queste forme O. e C. Vogt hanno osservato lo *status fibrosus*.

Il tipo Bielschowsky di paralisi cerebrale infantile è clinicamente caratterizzato da inizio con accessi epilettiformi, che perdurano in seguito, da movimenti coreiformi, da ipoplasia delle parti molli e scheletriche. Anatomo-patologicamente si ha una necrosi elettiva del terzo strato corticale e delle cellule dello *striatum*. Nella forma, che si riscontra nei dementi paralitici, oltre lo *status fibrosus*, si hanno le alterazioni vascolari caratteristiche della paralisi generale. Queste due ultime forme si possono senz'altro far rientrare fra le coree croniche sintomatiche.

VII. *Paralysis agitans con o senza agitazione* (1), *con o senza rigidità*. — Questa malattia è stata clinicamente ben analizzata fin dai tempi di Parkinson. Gli studi moderni hanno però condotto i ricercatori (Ramsay Hunt, C. e O. Vogt, Mott) a negarle il valore di un'entità nosografica per darle quello di una semplice sindrome. Ed infatti questo complesso sintomatico lo possiamo riscontrare nell'età giovanile ed infantile ed allora la malattia è famigliare ed ereditaria e quindi sotto questo punto di vista più affine, che non le altre forme di paralisi agitante, al morbo di Wilson e alla pseudosclerosi, come ha già sostenuto Thomalla. Secondo Ramsay Hunt, che ne ha potuto studiare clinicamente ed anatomopatologicamente tre casi, si tratterebbe di una degenerazione primitiva delle cellule del tipo primo di Golgi dello *striatum* e delle cellule del *globus pallidus*, che sono ridotte di numero e volume, mentre le radiazioni pallido-fughe sono consecutivamente atrofiche.

Secondo il neurologo americano anzi, queste cellule del tipo primo di Golgi dello *striatum* e quelle del *globus pallidus* sono omologhe per struttura e funzione onde tutte insieme formano un sistema bene caratterizzato: il sistema pallidale. La paralisi agitante giovanile ereditaria sarebbe adunque una malattia di questo supposto sistema pallidale. Lhermitte e Cornil hanno confermato le vedute di Ramsay Hunt estendendole anche a certe forme di paralisi agitante dell'adulto. C. e O. Vogt hanno però acerbamente criticata questa concezione, e a me pare a ragione, poichè non si comprende come cellule del *paleostriatum* possano costituire un sistema con quelle del *neostriatum* e che questo non sia lo dimostrano anche le ricerche istologiche di Ayala.

In altri casi la sindrome di Parkinson si inizia in età più avanzata, non è nè ereditaria nè famigliare ed ha come substrato anatomopatologico il cosiddetto *status desintegrationis*. Questo può presentarsi in vari modi. Si tratta però sempre di processi malacici ora intorno ai piccoli vasi sotto forma di rarefazione (*status praecribratus*) o di disfacimento (*status cribratus*), ora intorno ai grossi vasi sotto forma di rarefazione (*status praelacunaris*) o di disfacimento (*status lacunaris*). Le sindromi poi che si hanno come effetto di questo *status desintegrationis* vengono da C. e O. Vogt distinte a seconda che vi è o no demenza.

Una terza categoria di sindromi parkinsoniane comprende quelle che si potrebbero chiamare post-infettive. Il rapporto della paralisi agitante con le malattie d'infezione era già stato sostenuto da Gowers e Dana e lo fu recentemente ancora da Souques mentre Massary ha pubblicato un caso dovuto a lues. Dopo l'esperienza clinica di questi ultimi anni così ricca in sindromi parkinsoniane quali relitti dell'encefalite epidemica non è più possibile di dubitare dell'assennatezza di queste vedute. Come postumi di encefalite epidemica sono stati infatti descritte tutte le forme più svariate di sindromi parkinsoniane con o senza tremore. Secondo alcuni queste sarebbero distinguibili dalle forme classiche per l'inizio brusco, per la presenza di movimenti coreico-atetosici (Souques) e di periodi di remissione e di esacerbazione (Sicard). Souques dà come criterio anche l'età che sarebbe prevalentemente la giovanile. Secondo l'esperienza della nostra clinica, le *paralysis agitans sine agitatione*, eccezionale nella classica sindrome di Parkinson, è invece in quella susseguente ad encefalite, che si distingue ancora per i caratteri del tremore. Vengono così da noi confermate in questo campo le vedute esposte da De Lisi in un recente lavoro.

Dov'è localizzata la lesione della sindrome di Parkinson?

Ramsay Hunt ha sostenuto che la lesione da lui studiata come substrato della paralisi agitante giovanile ereditaria può talvolta riscontrarsi anche nella paralisi agitante dell'età avanzata come dimostrerebbero due dei casi di questo autore a

(1) Poche denominazioni della neurologia sono improprie come quella di *paralysis agitans sine agitatione*, poichè qui non vi è vera *paralysis* e non si vede come questa *sine agitatione* possa essere ***agitans***.

lenta evoluzione. In questi egli ha potuto constatare l'atrofia delle grandi cellule dello *striatum* e del *pallidus* mentre le piccole cellule dello *striatum* erano indenni. Le lesioni erano più spiccate nella regione orale di questo sistema pallidale e si accompagnavano a riduzione di volume dei fasci pallido-talamici e pallido-ipotalamici mentre non vi era alcuna alterazione dei vasi nè alcuna traccia di stato cribroso e lacunare. Abbiamo già visto come C. e O. Vogt si siano opposti contro la concezione del sistema pallidale. Gli studi infatti di questi autori, di Manschot, Winkler, Jelgersma, F. H. Levy, Souques, Tretiakoff, Lhermitte e Tretiakoff hanno dimostrato l'importanza dello *status desintegrationis* nella sindrome di Parkinson. Da essi si può rilevare che il processo malacico colpisce prevalentemente il corpo striato, ma attacca altre parti del sistema nervoso, specie il talamo, la regione ipotalamica, il tegmento del mesencefalo, il peduncolo cerebellare superiore, il ponte e il bulbo; nelle forme con demenza si hanno anche gravi alterazioni corticali. Come dice Mingazzini: «La differenza di localizzazione del processo nella regione del tegmento spiega la variabilità della sintomatologia. Infatti nel quadro morboso ora predomina la rigidità, ora il tremore, ora la debolezza, ora si ha aumento dei riflessi, si possono avere nistagmo, sintomi dal lato del terzo paio (localizzazione mesencefalica), paresi del settimo paio e tremore diffuso delle quattro estremità (localizzazione pontina), lacrimazione, disfagia, scialorrea, maschera parkinsoniana simile a quella dei pseudo bulbari (localizzazione bulbare); antero-, latero- e retropulsione (lesione delle vie cerebellari)». Allo stato attuale si può quindi ammettere che alla sindrome di Parkinson corrispondono lesioni non localizzate al corpo striato, ma in questo prevalenti. Soltanto gli studi futuri potranno decidere se le idee del Ramsay Hunt possono essere accettate e in quali casi. Vicino alla paralisi agitante e più particolarmente alla forma *sine agitatione* vi è la cosidetta rigidità muscolare arterio-sclerotica di Foerster. Questa è caratterizzata da una rigidità muscolare diffusa, che ha caratteri diversi da quella che sogliamo vedere nelle lesioni piramidali, tendenza alla contrattura tonica dei muscoli nei movimenti sia attivi che passivi e alla conservazione di determinate posizioni. Secondo l'autore l' affezione sarebbe dovuta a lesione dei peduncoli cerebellari superiori. Lo Strümpell, e mi pare a ragione, identifica questa forma colla *paralysis agitans sine agitatione* e nega che l'arterio-sclerosi sia una *conditio sine qua non* per la sua produzione. Del resto anche nella paralisi agitante l'arteriosclerosi è frequente, e per ragioni ovvie, poichè si tratta di uno *status desintegrationis.*

VIII. *Tumori.* — Rari assai sono i tumori localizzati nel corpo striato. Fumarola ha dimostrato che i neoplasmi del nucleo lenticolare possono dare la sindrome del Mingazzini, tetraparesi, tetraplegia e disturbi disfasici sotto forma di afasia sensoria e parziale, afasia sensoriale completa e afasia totale. Targowla ha inoltre segnalato in parecchi casi disturbi della pronunzia delle parole, della fonazione, della deglutizione, della mimica, del cammino, rigidità muscolare bilaterale, ipercinesie, vale a dire un complesso sintomatico simile a quello che sogliamo vedere nelle sindromi croniche. I due autori sono concordi nel dire che i tumori di queste formazioni spesso hanno un lungo periodo di latenza e talvolta possono costituire un semplice reperto di autopsia.

***

Da questa rapida rassegna analitica salta subito agli occhi l'impossibilità di dividere in una classificazione rigida le varie lesioni fino ad ora conosciute del corpo striato. Infatti dal punto di vista anatomo-patologico noi abbiamo veduto quanto spesso queste sconfinino. Prescindendo dalle malacie, emorragie e tumori per ragioni ovvie, noi possiamo asserire quanto sopra per la degenerazione lenticolare progressiva, per la pseudosclerosi, che è affezione eminentemente diffusa

del sistema nervoso centrale, per le paralisi pseudobulbari a localizzazione predominante nei gángli della base, per quasi tutte le sindromi parkinsoniane e per tutto il grande gruppo delle coree acute e croniche. Localizzate in modo netto al corpo striato sarebbero soltanto lo *status marmoratus* e lo *status dysmyelinisatus*. Nel primo le lesioni del *pallidus* sono così ilevi, secondo C. e O. Vogt, che questi autori ritengono la rigidità congenita regressiva con atetosi una sindrome dello *striatum*. Il secondo, per opposte ragioni, è dagli stessi autori ritenuto una lesione pallidale. Se poi si confermassero le idee del Ramsay Hunt, si dovrebbero pure porre tra le sindromi pallidali anche la sindrome di Parkinson sia dell'età giovanile, sia dell'età adulta, che ha come sustrato anatomo-patologico la degenerazione primitiva delle cellule (abiotrofia) del sistema da lui denominato pallidale. Abbiamo però visto come le opinioni del neurologo americano siano passibili di gravi obiezioni.

Appare quindi per lo meno prematuro e soverchiamente schematico il tentativo di Lhermitte di distinguere le varie sindromi in: 1) sindromi del corpo striato per lesione dello *striatum* e del *pallidus*); 2) sindromi dello *striatum* (per lesioni del *putamen* e del *caudatus*); 3) sindromi pallidali (per lesioni del solo *pallidus*). Nel primo gruppo l'autore annovera il morbo di Wilson, la pseudo-sclerosi cerebrale, la sindrome pseudobulbare senile e presenile di origine striata, il parkinsonismo senile. Nel secondo gruppo lo *status marmoratus*, lo *status dysmyelinisatus*, la *chorea chronica* progressiva di Huntington, la corea di Sydenham e lesioni a focolaio dello *striatum*. Nel terzo gruppo la sindrome di Parkinson per abiotrofia del sistema pallidale di Ramsay-Hunt. Le analisi dei vari reperti esposte nelle pagine precedenti dimostrano che questa classificazione non può reggersi. Lo stesso Lhermitte è ripetutamente obbligato a dire che le lesioni stesse sconfinano dai limiti imposti dalla divisione da lui adottata. Non si comprende poi per quali ragioni questo autore ponga lo *status dysmyelinisatus* tra le sindromi dello *striatum* e non fra quelle del *pallidus*, mentre d'altro canto non viene assegnato un posto preciso allo spasmo di torsione, che è semplicemente caratterizzato come una forma particolare di *paralysis agitans sine agitatione*.

Nè una classificazione clinica ha maggiori probabilità di successo. Si può infatti dire che in nessun altro gruppo di malattie così numerose sono le forme di passaggio colle più multiformi combinazioni di sintomi, ad ammonirci che anche in questo campo « *Natura non facit saltus* ». Abbiamo infatti veduto quanto tenui e quanto passibili di fondate critiche e di personali opinioni sono i rapporti tra pseudosclerosi e morbo di Wilson da alcuni anzi identificati in un'unica forma morbosa. Pure intimi sono i punti di contatto dello spasmo di torsione colle due malattie precedenti e coll'atetosi doppia tanto che il Thomalla le vorrebbe tutte riunire sotto la rubrica di distonia lenticolare. Questa sarebbe caratterizzata dalla rigidità del volto, dalla disartria, dalla disfagia, dall'ipertonia muscolare fino alla contrattura, dagli svariati movimenti involontari delle estremità, dalla mancanza di atrofie di paresi, e di alterazioni elettriche. Degni di nota però sono anche i punti di contatto dello spasmo di torsione col morbo di Parkinson, specie in quei casi in cui nel primo vi è la rigidità del volto e il tremore col caratteristico movimento pillolare. Queste somiglianze tra le suddette malattie, se sono esistenti per i casi classici, lo sono a maggior forza per i casi non classici come quello di Thomalla, l'unico fino ad ora con autopsia. L'infermo di questo autore, infatti, presentava movimenti anche della faccia, contrariamente a quanto accade nello spasmo di torsione e in armonia a ciò che si osserva nell'atetosi doppia, mentre si avevano movimenti atetosici tipici nella mano destra. E all'autopsia si riscontravano alterazioni assai simili a quella del morbo di Wilson per il reperto sia cerebrale che epatico. E i casi di Spiller e di Westphal dimostrano la parentela tra atetosi e morbo di Wilson, sindrome di Parkinson e spasmo di torsione.

Si pensi inoltre agli enormi punti di contatto che la sindrome di Parkinson ha con la paralisi pseudobulbare. Se infatti, il tremore non è sintoma proprio

di quest'ultima affezione, esso manca nella *paralysis agitans sine agitatione*, mentre la rigidità con la stereotipia della mimica e delle attitudini, la scarsità dei movimenti spontanei, la disartria, la disfagia, il riso e il pianto spastico sono sintomi comuni a queste due forme e a quelle precedentemente discusse, particolarmente al morbo di Wilson. Mancano però nella paralisi pseudobulbare gli spasmi tonici e le ipercinesie, criteri negativi che mi paiono sufficienti per fare di questa un'entità nosologica a sè. Lemos ha descritto un malato in cui i sintomi delle due forme si associavano.

Neppure il gruppo delle coree può dirsi nettamente delimitato. Infatti le speciali ipercinesie, che ne sono la caratteristica si presentano spesso come sintoma di svariate affezioni del corpo striato (e anche di altre formazioni). Basterà accennare al morbo di Wilson, alla demenza paralitica ed all'encefalite epidemica. Dobbiamo però ammettere una certa autonomia a quelle forme nelle quali la corea costituisce di per sè stessa la parte essenziale della malattia e si associa spesso (non costantemente nelle forme croniche) ad ipotonia, vale a dire a un disturbo completamente opposto a quell'ipertonia, che costituisce una delle caratteristiche, e non certo d'importanza secondaria, delle sindromi passate in rassegna nella nostra analisi. Però, come abbiamo dimostrato, l'anatomia patologica sia della forma acuta che della forma cronica della corea ha messo in evidenza che non si tratta di lesione esclusiva, ma soltanto prevalente del corpo striato.

Conchiudendo, dunque, noi dobbiamo ritenere al giorno d'oggi che i tipi clinici ed anatomo-patologici fissati sono puramente provvisorii; e che anatomopatologicamente si tratta di lesioni per lo più non localizzate al corpo striato, ma diffuse e soltanto in questo più spiccate. Anche dal punto di vista clinico i tipi ben netti sono rari e tra i vari tipi si hanno tutte le forme di passaggio. Quindi piuttosto che adottare uno schema, che urta contro scogli clinici ed anatomo-patologici, è meglio limitarsi a descrivere quei tipi, che paiono potersi mantenere per grossolane particolarità a loro peculiari.

Più importante ancora è lo studio sintetico, anatomo-clinico dei sintomi testè descritti. Questo soltanto porterà un po' di luce in uno dei capitoli più oscuri della neurologia: la fisiologia del nucleo lenticolare.

Per semplificare questa discussione farò per ora astrazione dalla sindrome del Mingazzini, dalla parestesia pseudomelica e dai disturbi disfasici, che si sono osservati nelle lesioni del lenticolare, perchè essi si distaccano per i loro caratteri dagli altri complessi sintomatici suddescritti (forme croniche). Ora, se noi consideriamo questi ultimi, vediamo una singolare uniformità di sintomi; essi sono come dei quadri le cui tinte sono un po' variabili nelle loro combinazioni e nelle loro sfumature, ma di cui sono uguali i colori fondamentali. Questi colori fondamentali, vale a dire i sintomi cardinali sono: l'ipertonia, la stereotipia della mimica e delle attitudini, la lentezza e scarsità dei movimenti attivi (ipocinesi, acinesi), l'astenia, l'adiadococinesia, la retro- ed anteropulsione, la disartria e disfagia; oltre a ciò il riso e pianto spastico e la comparsa di movimenti involontari sotto forma di tremori, corea ed atetosi. Sono stati anche segnalati spasmi tonici ai quali appartiene la contrazione paradossa di Westphal e da Schilder un particolare disturbo da lui detto braditelecinesi consistente in arresto prematuro dei movimenti volontari prima del raggiungimento dello scopo voluto.

L'ipertonia ha caratteri che la differenziano in un modo netto da quella che sogliamo vedere nelle lesioni delle vie piramidali. Essa infatti è diffusa in modo uniforme a tutti i territori muscolari e quindi a muscoli agonisti e antagonisti, non rispetta il facciale superiore e attacca i muscoli del tronco e collo, che presiedono a movimenti associati bilaterali, si associa a diminuzione lieve della forza muscolare. La resistenza, che i muscoli oppongono, è cedevole, come di cera (resistenza cerea); non si riscontrano la tensione riflessa dei muscoli improvvisamente distesi, l'accentuazione dei riflessi, la comparsa di cloni e di riflessi anormali, che sono uno degli appannaggi delle lesioni piramidali. Anche l'atttudine in cui è

fissato il corpo è diversa, perchè tronco ed arti sono in flessione e solo le falangi terminali delle dita delle mani (e qualche volta anche le dita dei piedi) sono in estensione. La lentezza e la durata protratta dei movimenti attivi, la adiodococinesi, le stereotipie, le ipercinesie, concorrono a formare un quadro morboso tutt'affatto peculiare derivante da alterazioni delle funzioni motorie profondamente diverse da quelle che noi riscontriamo per lesione delle vie piramidali. Ecco perchè si parla di lesioni di vie extrapiramidali.

La spiegazione fisiopatologica di siffatta serie di sintomi è ancora molto oscura. Qui bisogna avvertire che la loro ricchezza è più apparente che reale. Appare infatti intuitivo che dall'ipertonia si possano far dipendere la scarsità, la lentezza dei movimenti attivi, la stereotipia della mimica e delle attitudini, gli spasmi tonici, l'adiadococinesi, la disartria e la disfagia; onde rimarrebbero come elementi essenziali della sindrome, oltre l'ipertonia, soltanto le ipercinesie e il riso e il pianto spastico. Lo Strümpell è andato anche più avanti ed ha tentato di spiegare con un concetto unico la genesi non solo dell'ipertonia, ma anche di alcune delle ipercinesie, vale a dire del tremore e dell'atetosi. Egli osserva come il lavoro volontaria (la così detta azione cosciente) venga di regola eseguita soltanto in una piccola parte dei muscoli, ma perchè questi possano ben compire i loro movimenti bisogna che tutto il resto del corpo si trovi in posizione fissa e sicura. Quest'ultima viene assunta per mezzo di un'azione «incosciente» costituita dall'armonica opera dei muscoli, che fissano le singole articolazioni, nel che concorrono gli agonisti e gli antagonisti. Ora quella che è alterata appunto nei pazienti in discorso è questa seconda funzione. In essi cioè vi è un disturbo dell'apparato neuromuscolare che serve alla statica del nostro corpo, del sistema miostatico (Strümpell), che comprende il corpo striato e le vie extrapiramidali, mentre la zona rolandica e le vie piramidali (da esse dipendenti), che servono alla motilità volontaria, compongono il sistema miodinamico (Strümpell). Il complesso sintomatico dovuto a tali lesioni da noi già in precedenza analizzato nei suoi elementi viene da questo autore appunto denominato «complesso sintomatico amiostatico». Egli sostiene il seguente concetto: se l'aumento di tono, che ne è il componente essenziale, è uguale nei muscoli agonisti e antagonisti, si avrà la rigidità. Se l'ipertonia si esercita in modo da dar luogo a regolari cambiamenti di tono, alternativamente, nei muscoli agonisti e negli antagonisti si ha un tremore particolare (tremore statico di Strümpell). Questo si deve distinguere dal tremore atassico, che si ha per es. nella sclerosi multipla, dovuto a una manchevole regolazione sensoria dell'innervazione miomotoria (volontaria). Se infine il cambiamento è irregolare ora in questo ora in quel gruppo di muscoli, la di cui funzione però è un movimento coordinato di una determinata articolazione, si avrà l'atetosi. Nella corea, secondo lo Strümpell, il movimento ha più che nell'atetosi i caratteri di un movimento volontario, non è limitato a muscoli la di cui funzione è il movimento coordinato di una determinata articolazione, quindi non può essere spiegato con alterazioni della funzione statica. Il clinico tedesco nel suo complesso sintomatico amiostatico annovera, oltre le sindromi che siamo andati esponendo, la miatonia di Oppenheim; il trisma, l'opistotono e la rigidità degli arti dei tetanici e la rigidità degli intossicati da ossido di carbonio. Ora, se può ammettersi la dipendenza dall'apparato ertra-piramidale per la contrattura degli intossicati da ossido di carbonio ed anche per i tetanici, questa non mi pare accettabile per la miatonia di Oppenheim. In questa infatti la lesione delle corna anteriori, dimostrata ripetutamente al microscopio, dà piena ragione dell'ipotonia (mai ipertonia!), delle alterazioni dei riflessi e dell'eccitabilità elettrica, dei frequenti disturbi della motilità attiva come non si vedono nelle lesioni del corpo striato, il quale viceversa, per quanto io sappia, non si è dimostrato mai alterato in casi di amiotonia.

Così pure, per le ragioni che vedremo in seguito, non pare accettabile il tentativo di ridurre a disturbi del tono alcune ipercinesie quali il tremore e l'atetosi.

La concezione del complesso sintomatico amiostatico, se può quindi sedurre per la sua semplicità, non resiste alla prova dei fatti. Ciò si rileva specialmente

dalle classiche ricerche fatte da Zingerle sulla paralisi agitante, le quali tutte si possono applicare alle predette sindromi ertrapiramidali. Questo autore ha dimostrato:

1° Che la posizione del corpo ed arti è un sintoma primitivo, indipendente dalla rigidità muscolare;

2° Che i movimenti, che soffrono, non sono quelli volontari, ma quelli automatici, che accompagnano il nostro pensiero, i nostri movimenti volontari, che sono necessari alla stazione eretta, alla locomozione (*Prinzipal-Gemeinschaftsbewegungen* di Munck). La mancanza di tali movimenti (automatici) imprime al paziente l'aspetto statuario, la *facies* rigida, che sono coordinati, ma non subordinati alla rigidità muscolare. I movimenti volontari invece sono conservati, quantunque alquanto disturbati. Infatti, essi sono lenti, inoltre è specialmente diminuita l'iniziativa alla loro esecuzione, e ciò indipendentemente dal rigor. Ciò si spiega col fatto che ogni movimento volontario ha anche dei componenti automatici. Viceversa, in condizioni fisiologiche, la corteccia cerebrale fa sentire la sua influenza sui movimenti automatici con la spinta alla loro esecuzione e alla loro elaborazione (v. Monakow).

3° Indipendenti dal rigor sono pure i disturbi a carico dei movimenti di orientamento, di difesa, dell'equilibrio, della locomozione e di certi riflessi di ordine superiore (tosse, starnuto, sbadiglio) come pure della deglutizione e dell'articolazione delle parole.

Se adunque questi sintomi sono indipendenti dall'ipertono è chiaro che la concezione del complesso sintomatico amiostatico è troppo ampia e può esser ritenuta corretta, solo per quanto riguarda il sintoma ipertonia. Del resto, come dicono C. e O. Vogt, poco felice è la distinzione così rigida tra sistema miodinamico e sistema miostatico, perchè, come hanno dimostrato anche le esperienze di Sherrington ed Hering, i due sistemi non sono assolutamente isolati, ma si influenzano a vicenda.

Come ho già avuto occasione di accennare, a me pare poi poco convincente nella concezione dello Strümpell il tentativo di subordinare all'ipertonia il tremore e l'atetosi, come pure di far derivare la corea da un disturbo del sistema miodinamico. Infatti, nel morbo di Parkinson (e lo stesso si può dire per le altre sindromi del corpo striato) il tremore può mancare, mentre esiste un'ipertonia accentuata e precoce. E d'altro canto noi frequentemente troviamo l'atetosi nelle lesioni del talamo, nelle quali un aumento spiccato del tono è tutt'altro che costante. Che poi tutte le ipercinesie riconoscano un meccanismo comune, lo dimostra l'esistenza tanto frequente in clinica di movimenti involontari, che per i loro caratteri non si sa bene come catalogare, se tra i tremori o tra le atetosi o tra le coree tanto che spesso si parla di movimenti atetosi-coreiformi o coreicoatetosiformi. Quello che piuttosto è notevole è il fatto che i movimenti coreiformi in alcuni casi, per esempio nella corea di Sydenham, e (non costantemente) nella corea cronica di Huntington, sono accompagnati da ipotonia. Questo sistema rimane attualmente inesplicabile e contrasta con quell'ipertonia, che siamo soliti di vedere nelle lesioni del corpo striato.

Noi possiamo quindi ritenere che in siffatte lesioni le ipercinesie costituiscono un unico sintoma, che si presenta sotto multiformi aspetti ed è indipendente dalle alterazioni del tono. Perchè poi in alcuni casi questo si esplichi sotto forma di tremore, in altri di atetosi o di corea, in altri ancora con movimenti a carattere non ben definito non è ancora possibile di comprendere. E del resto, a questo proposito, quello che si dice per il corpo striato si può dire per il talamo. Non sappiamo infatti perchè questo ganglio qualche volta reagisca alle lesione di cui è la sede, con movimenti coreici e qualche altra con movimenti atetosici.

Questione assai difficile è purtroppo quella che riguarda il significato fisiopatologico di siffatte forme di ipercinesie. Fu l'Anton, che dimostrò per il primo che i movimenti coreici *atque similia* non sono legati a disturbi funzionali delle vie piramidali, demolendo così la vecchia teoria di Pick e Kahler. Secondo l'Anton, il

nucleo lenticolare allo stato normale eserciterebbe un'influenza inibitoria sulle vie motrici del tegmento (extrapiramidali). Quando questa per qualche lesione viene a mancare, subiscono un aumento o si rendono palesi quelle che sono le azioni proprie del tegmento, vale a dire, secondo l'autore, i movimenti espressivi e le sincinesie involontarie. Mediante questo meccanismo insorgerebbero le ipercinesie. Però, come osserva il Kleist, la teoria di Anton non ispiega perchè la corea possa comparire per lesioni del talamo, del nucleo rosso, del peduncolo cerebellare superiore e del cervelletto, mentre vi contrastano la rigidità e la povertà dei movimenti espressivi, che sono attributi delle lesioni del corpo striato.

Bonhöffer ammette pure l'origine extrapiramidale dei movimento coreici (e involontari in genere). Questi sarebbero dovuti alla mancanza di eccitamenti regolatori delle cinesie, i quali partono dal cervelletto e si portano alle circonvoluzioni rolandiche attraverso il peduncolo cerebellare superiore, il nucleo rosso e il talamo. Secondo il Bonhöffer gli eccitamenti centripeti, in seguito all'interruzione di questa via, solo in parte arriverebbero alla corteccia, in parte invece, per un corto circuito, lungo i gangli della cuffia, si porterebbero direttamente alle vie motorie centrifughe ivi contenute, e vi ecciterebbero i movimenti automatici. Però alla teoria di Bonhöffer ha mosso parecchie obiezioni il Kleist. I corti circuiti di cui parla il Bonhöffer si possono realizzare solo se l'interruzione ha luogo centralmente rispetto al nucleo rosso mentre i movimenti coreiformi sono stati constatati anche in seguito a lesioni della via cerebello-rubrale. Viceversa nei focolai situati prossimamente rispetto al talamo cioè nella corona radiata o nella corteccia cerebrale non si hanno movimenti coreici, per quanto gli eccitamenti provenienti dal cervelletto siano qui bloccati. Infine la teoria del Bonhöffer non vale per le malattie del nucleo lenticolare, perchè questi focolai sono fuori della corrente di eccitamento fra il cervelletto e le circonvoluzioni centrali.

Ora la prima obiezione di Kleist mi pare veramente convincente e più valida delle altre. Infatti l'influenza delle lesioni per lo meno corticali nella genesi delle ipercinesie non si può escludere, mentre connessioni fra il corpo striato e la corteccia cerebrale ormai paiono provate. Ma, se anche queste non esistessero, il corpo striato potrebbe comunicare ugualmente con la corticalità cerebrale per mezzo del talamo, mentre distalmente è riunito al cervelletto per mezzo della via striato-rubrica e del peduncolo cerebellare superiore (via cerebello-rubro-striato-talamo-corticale, oppure via cerebello-rubro-striato-corticale).

Secondo il Kleist, anche le ipercinesie sarebbero dovute alla soppressione di influssi regolatori o inibitori, che sorgerebbero dal cervelletto e più propriamente dal *nucleus dentatus*. Questi riflessi si trasmettono lungo il peduncolo cerebellare superiore al nucleo rosso, al talamo ottico e al corpo striato (al *globus pallidus* come centro motore del sistema, secondo l'autore). Perciò le lesioni che cadono in un punto qualsiasi di questa via afferente sopprimendo in tutto o in parte questi influssi dànno luogo alle ipercinesie. Sorge peraltro contro il concetto del Kleist un'obiezione molto ovvia. Se la corea è dovuta alla soppressione di influssi inibitori cerebellari, come mai è così rara nelle affezioni morbose (aplasie, sclerosi, tumori, ecc.) del cervelletto? Come si vede poi tutte queste teorie non tengono il dovuto conto delle alterazioni innegabili, che in molti casi di corea si sono riscontrati nella corteccia cerebrale. Ed appunto su questo ultimo reperto si fondano le teorie, che si potrebbero chiamare corticali; queste viceversa non tengono conto delle alterazioni di altre formazioni e non spiegano come le ipercinesie manchino in malattie nelle quali ben più profonde sono le alterazioni corticali.

A questa obiezione ha cercato di rimediare v. Monakow, il quale con una veduta conciliativa ammette che la corea e l'atetosi si producano per una irritazione continua sulla zona motoria per parte dei fasci talamo-corticali.

Come si vede si naviga in un mare di ipotesi.

Attendendo il responso degli studi futuri e lasciando da parte le ipotesi, possiamo per ora soltanto rivolgerci ai dati di osservazione per cercar di trarne le pos-

sibili deduzioni. Sotto questo punto di vista ci è consentito di dire che ipercinesie si hanno per lesioni della via cerebello-rubro-striato-talamo-corticale (rubro-striato-corticale, rubro-talamo-corticale) e delle formazioni grigie, che si ritrovano lungo questa via, cervelletto e corteccia compresi. Si deve però considerare che i movimenti involontari sono assai più rari nelle lesioni della corteccia cerebrale e del cervelletto che non per alterazioni dei gangli della base e particolarmente del corpo striato. Si deve quindi ritenere che il corpo striato abbia un'influenza precipua nella determinazione delle ipercinesie in generale senza che si possa dire con quale meccanismo e per quali vie si eserciti quest'azione.

Pure provata pare l'influenza dei corpi striati per certe manifestazioni mimiche automatiche, che contrastano con la povertà della mimica (amimia), che si osserva in queste sindromi. Voglio parlare del riso e pianto spastico. La genesi di questi fenomeni è oscura come oscura è la parte che il corpo striato vi prende, ma di questa non è lecito dubitare. Ciò del resto aveva già dimostrato il Mingazzini le cui opinioni in questo campo sono state confermate da Costantini in base a una larga casistica clinica e anatomo-patologica ed agli studi più recenti. E qui mi piace di ricordare un lavoro testè uscito dell'Insabato sulla fisiopatologia del solletico. L'A. giunge alla conclusione che il riso e il pianto, che fanno parte comunemente del solletico, sono una manifestazione fisiologica di riso e pianto spastico e, basandosi però su argomenti puramente clinici, ritiene che il centro del solletico possa esser situato nel *neostriatum*.

Ponendoci adunque da un punto di vista sintetico, possiamo dire che gli elementi fondamentali della sindrome del corpo striato sono: l'ipertonia, l'acinesia, la perdita dei movimenti automatici di orientamento, di difesa, di equilibrio, di locomozione, la disfagia, la disartria, il riso e il pianto spastico. Si tratta di sintomi tutti d'ordine motore, di disturbi delle funzioni motrici più rudimentali, più antiche, filogeneticamente e ontogeneticamente, di quello che C. e O. Vogt hanno chiamato automatismo primario. Più particolarmente questi autori, fondandosi sulla più precoce mielinizzazione delle fibre del *pallidus* in confronto a quella dello striato e della *cortex*, pensano che esista nello sviluppo ontogenetico un periodo nel quale le manifestazioni motorie rappresentano riflessi (pallidali) non influenzati dallo *striatum* e dalla corteccia cerebrale. Questi consistono in numerose cinesie primitive vale a dire involontarie fin dal periodo infantile, che vengono rese più vive dall'emozione e in parte costituiscono i grossolani movimenti espressivi della nostra vita sentimentale. Esse, con lo sviluppo dello striato, subiscono da parte di questo una notevole inibizione, la quale però è involontaria (automatico-primaria). Lo *striatum* è adunque nell'adulto un centro sovrapposto al *pallidus*, che disciplina il giuoco involontario della mimica e dei gesti, le sincinesie e i cambiamenti automatici di posizione, i riflessi di repulsione e di difesa.

Secondo C. e O. Vogt la sindrome dello *striatum* è costituita:

1° Da acinesie (striali), che costituiscono almeno uno dei componenti della scarsità della mimica, delle sincinesie, dei movimenti di posizione, di orientamento, dei riflessi di difesa e forse si esplicano anche con astenia dei singoli muscoli.

2° Incoordinazione della stazione eretta, del cammino e dalla muscolatura bulbare.

3° Ipercinesie d'origine pallidale per mancata azione inibitoria dello *striatum* per cui si mettono in evidenza le cinesie primitive. Queste si esplicano sotto forma di movimenti involontari (corea, atetosi, *spasmus mobilis*, tremore, pianto e riso spastico) e stati ipertonici. I movimenti involontari hanno come caratteristica di potere essere momentaneamente frenati, mentre vengono esaltati da stimoli periferici e da eccitamenti psichici. Gli stati ipertonici possono essere esagerati da stimoli psichici e periferici, ora colpiscono di preferenza determinati gruppi muscolare, ora invece attaccano uniformemente muscoli agonisti e antagonisti e danno luogo a una certa diminuzione della forza muscolare e a rallentamento dei movimenti.

Forse appartiene alla sindrome striale anche l'ipotonia, riscontrata in alcuni casi di corea, che rimane ancora completamente oscura nel suo significato fisiopatologico.

La sindrome del *pallidus* sarebbe, secondo C. e O. Vogt, essenzialmente caratterizzata dalla rigidità quando la malattia è bilaterale.

Il Giannuli, in una sua recente monografia, ha fatto una critica a fondo della nuova concezione, che vede nel corpo striato un organo a funzioni extrapiramidali, assegnandogli a volta a volta un'azione miotonica, miostatica e coordinatrice. Secondo questo autore tutta la fisiopatologia, che si è voluta dedurre dallo studio delle affezioni suddescritte, è fallace. A questo proposito il Giannuli osserva: «Moltissime sono le sindromi constatate nelle lesioni del corpo striato. Queste generalmente più che le finalità fisiologiche di tali formazioni, rispecchiano la complessità dei rapporti che questi nuclei contraggono con formazioni vicine e lontane». E più oltre il succitato osservatore nota: «Gli autori, che hanno formulato questa nuova dottrina, non ci hanno messo di fronte ad entità morbose vere e proprie, aventi una solida base anatomo-patologica e patogenetica; essi ci hanno messo di fronte a stati anatomici generici, i quali possono essere espressioni delle più eterogenee malattie dell'asse cerebro-spinale; per cui sorge in noi spontaneo il dubbio che detti sintomi non stiano a rappresentare tutta una malattia; e tanto meno la genuina nosologia del corpo striato; ma piuttosto fasi o tappe d'una malattia più generale e che il nosografismo attribuito al corpo striato sia per essere piuttosto l'espressione del cointeressamento alla malattia di più formazioni cerebrali». Infine, fondandosi anche sul fatto, che l'indipendenza del corpo striato dalla corticalità cerebrale e dalla capsula interna, è un postulato anatomico non ancora dimostrato, conclude con le seguenti parole: «Noi seguiremo con interesse e con deferente considerazione i nuovi importanti studi sul corpo striato, mantenendoci però tuttora fedeli alle teorie di Meynert e di Mingazzini rispetto alle funzioni motrici dello striato, a quelle del Luciani e del Tamburini e del Lo Mònaco, i quali riconoscevano a questo nucleo una funzione complementare a quelle corticali delle circonvoluzioni rolandiche».

Le critiche mosse dal Giannuli sono certo di alto valore e in parte sono state anche da noi sollevate. Infatti nel mio studio ho messo in evidenza come la questione dei rapporti del corpo striato con la corteccia sia tuttora *sub judice* e come essa paia risolversi piuttosto in favore di coloro che ammettono intime e dirette connessioni tra queste due formazioni mediante fibre cortico-striali e striato-corticali. Abbiamo poi anche dimostrato l'intimità dei rapporti fisiologici tra le due formazioni e come nei movimenti d'origine striale vi siano dei componenti corticali e viceversa. Infine abbiamo particolarmente insistito sulla scarsità delle nostre cognizioni in questo capitolo della neurologia, sull'impossibilità attuale di una classificazione sia clinica che anatomo-patologica veramente soddisfacente delle malattie della zona in questione, sul fatto innegabile che si tratta di lesione per lo più non localizzate al corpo striato, ma diffuse e niente affatto sistematiche. Appare perciò logico che esse, come accade per malattie di altre formazioni, possano rispecchiare, come dice il Giannuli, la complessità dei rapporti che questi nuclei contraggono con formazioni vicine e lontane.

Ciò posto, però non appare negabile che vi è un gruppo di malattie nelle quali il corpo striato è gravemente leso, le quali tutte presentano o in modo completo o parzialmente quella serie di sintomi che siamo andati descrivendo e che non hanno riscontro nelle affezioni del sistema piramidale. Appare perciò legittimo l'assegnare un'importanza al corpo striato nella loro produzione. Da questo è breve il passo ad ammettere che lo striato possegga anche una funzione extrapiramidale sia pure subordinata a quella del sistema piramidale col quale ha rapporti strettissimi. E sono appunto questi ultimi che danno ragione del prodursi della sindrome di Mingazzini. Questa è per vero dire assai più comune nelle ma-

lacie e nelle emorragie del nucleo lenticolare di quel che non siano l'emicorea, l'emiatetosi, il complesso sintomatico parkinsoniano o parkinsoniforme, che si hanno, sia pure più raramente, in casi di affezioni vascolari del nucleo lenticolare. Probabilmente ciò dipende dall'ampiezza delle lesioni. Là dove noi riscontriamo la sindrome di Mingazzini, si tratta di rari e piccoli focolai (malacici ed emorragici), mentre là dove i focolai sono molti e grandi si hanno piuttosto le altre sindromi. Ciò rilevasi anche da due casi di sindromi di Parkinson comunicati recentemente dal Lhermitte. Così pure nelle altre sindromi croniche la produzione del complesso sintomatico extrapiramidale si deve probabilmente alla vasta distruzione cellulare.

Un altro punto sul quale non posso pienamente accordarmi col Giannuli è quello che riguarda l'importanza del corpo striato per la produzione del riso e pianto spastico. A questo proposito l'autore così si esprime: « Mi sembra difficile poter pretendere ad una localizzazione di quella mobilissima gamma espressiva del viso attraverso la quale si proiettano all'esterno tutti i moti dell'animo...; sono codesti fenomeni non localizzabili per la loro essenza psichica; ma, oltre alle paralisi mimiche, non credo localizzabili le emozioni, risultato che alcuni autori hanno creduto di aver raggiunto dai loro esperimenti sui nuclei della base; nè tema di specifica localizzazione può essere il riso ed il pianto spastico; una via o una stazione anatomica non è, nè può essere, una corrente di pensiero o una crisi emotiva; queste sono funzioni e fenomeni psichici che non si imprigionano in un fascio di fibre o in un centro di cellule nervose; il riso ed il pianto spastico possono essere espressioni di condizioni patologiche complesse di tutto il cervello; ma non espressione esclusiva di lesione talamica (e, io aggiungerò, dei corpi striati) ».

Su questo argomento io mi permetterò di obiettare che il riso e il pianto spastico è un sintoma morboso il cui meccanismo è completamente diverso da quello delle normali espressioni mimiche ed emotive, che anzi è proprio una sua peculiarità quella di essere indipendente non solo dalla volontà del paziente, ma anche dalle emozioni e da tutto quello che costituisce il tono affettivo dell'individuo. Per conseguenza, pur ammettendo che queste manifestazioni mimiche automatiche possano, in alcuni casi, essere l'espressione di condizioni patologiche complesse di tutto il cervello, non appare azzardato di metterle in altri casi in rapporto con lesioni di determinate formazioni e vie. E sotto questo punto di vista non può sfuggire, l'importanza dei lavori già citati di Mingazzini e del suo allievo Costantini i quali ci hanno dimostrato l'importanza della lesione del nucleo lenticolare, o rispettivamente del *putamen*, nelle produzioni del riso e pianto spastico.

Per altro la sindrome, che si potrebbe chiamare extrapiramidale, colle manifestazioni mimiche automatiche non compone tutta la sintomatologia delle lesioni del corpo striato. La constatazione in alcune di siffatte lesioni della sindrome del Mingazzini, della pseudomelia parestesica, dei sintomi di afasia motoria giustifica siffatta affermazione. Recentemente C. e O. Vogt si sono espressi alquanto scetticamente sopra la possibilità di avere, per lesioni del nucleo lenticolare, paresi, come sostiene Mingazzini. Essi hanno espresso il dubbio che queste possano essere simulate dall'ipertonia muscolare. A questo proposito però mi sia consentito di ricordare che l'astenia fa parte integrale anche delle sindromi croniche del corpo striato, come attesta l'esperienza clinica e come ammettono anche i coniugi Vogt.

Non deve quindi far meraviglia che questa possa aversi anche in sindromi acute e con ciò collima bene il fatto che nei casi di Mingazzini non si tratta mai di paralisi gravi, ma sempre di lieve paresi o astenia. Rammenterò ancora come, secondo Bielschowsky, fibre di origine corticale attraversino il *putamen* e il *caudatus* per recarsi alle formazioni più distali dopo di aver abbandonato delle collaterali, mentre assoni provenienti dal *globus pallidus* si portano verso la capsula interna. Infine, come abbiamo veduto, risulta dalle ricerche di C. e O. Vogt, di

Sherrington e Hering e sovratutto di Zingerle che i due sistemi piramidale ed extrapiramidale non sono isolati in modo assoluto. Nella esecuzione di movimenti volontari vengono in azione anche elementi striali e viceversa. Con la scorta di questi argomenti mi pare si possa bene interpretare l'astenia di origine striale, la quale altrimenti, e per confessione dello stesso Strümpell, sarebbe di assai difficile spiegazione.

Le lievi lesioni della sensibilità poi constatate nella sindrome di Mingazzini e sovratutto la pseudomielia parestesica, ci inducono ad ammettere che la funzione del corpo striato non sia puramente motoria, ma che esso stia pure in rapporto con la funzione sensitiva probabilmente come formazione in cui tragittano fibre sensitive. E sotto questo punto di vista mi paiono assai importanti le connessioni strette che il corpo striato contrae col talamo. La presenza poi di disturbi trofici nelle lesioni del nucleo caudato e del lenticolare dimostra che in questi gangli originano o passano fibre trofiche.

Infine le constatazioni del Mingazzini in casi di afasia motoria tipo Brocà inguaribile dimostrano l'importanza del corpo striato (nucleo lenticolare) per la funzione del linguaggio in quanto vi tragittano fibre verbo-fasiche provenienti dalle zone corticali verbo-motrici di destra e sinistra, che in questa zona contraggono rapporti con fibre verbo-artriche.

Per cui concludendo, nelle condizioni attuali delle nostre cognizioni, dobbiamo vedere nel corpo striato sopratutto un centro per la motilità automatica, il quale però esplica, sebbene in seconda linea, un'azione anche sulla motilità volontaria, sulla sensibilità superficiale, sul trofismo e sulla funzione motoria del linguaggio.

Prima di terminare questo studio voglio accennare ad un'ultima questione, a quella che riguarda la topografia del corpo striato. Infatti Mingazzini e C. e O. Vogt non si sono limitati ad uno studio generico dei quadri sintomatologici consecutivi alle lesioni del corpo striato, ma hanno cercato di porre in rapporto i singoli sintomi con le alterazioni di particolari zone di esso. Questi autori hanno posto così le prime basi di quella, che i tedeschi chiamano divisione somatotopica (somatotopische Gliederung) del corpo striato.

Già da lunghi anni Mingazzini, in seguito all'osservazione di casi di paralisi dissociate nelle lesioni del nucleo lenticolare, sostiene che non tutte le parti di cui sono costituiti i suoi singoli segmenti siano funzionalmente identiche. E in questa sua affermazione il Mingazzini ha trovato una conferma negli studi di fine anatomia di Ayala, che ha dimostrato che la citoarchitettonica dei singoli segmenti non è identica in tutta la loro estensione. Mingazzini distingue nel nucleo lenticolare (a sinistra) una zona che occupa il terzo o quarto anteriore nella quale terminano fibre verbofasiche provenienti dalle due zone corticali verbomotrici (zona verbo-fasica), mentre dai due terzi o tre quarti posteriori originerebbero fibre verbo-artriche (zona verbo-artrica). La lesione della prima zona dà luogo ad un'afasia motrice, la lesione della seconda zona a disartria fino a anartria. Nel segmento medio del lenticolare, e rispettivamente del *putamen*, oltre alle fibre verbo-articolari, passerebbe anche un discreto numero di fibre motrici per la faccia ed arti, poichè è per lesione di questa zona che si hanno emiparesi o paresi dissociate. Il segmento più esterno del *putamen* poi starebbe in rapporto con funzioni sensitive, poichè nelle lesioni che hanno sede questa particolare regione è stata osservata la parestesia pseudomelica.

E in fondo, all'ingrosso almeno questa divisione concorda con quanto sostengono C. e O. Vogt, secondo i quali la parte orale del corpo striato sarebbe in rapporto con la masticazione, deglutizione e con l'articolazione delle parole, la parte caudale con la funzione della rimanente muscolatura del corpo. Foerster poi divide il corpo striato in tre parti: l'anteriore per il capo e la bocca, la media per l'arto superiore e la posteriore per l'arto inferiore.

Queste sono le prime cognizioni ancora assai lacunari e frammentarie che

abbiamo in questo difficile argomento della topografia del corpo striato. Esse però costituiscono un buon punto di partenza per gli studi ulteriori, che certamente non mancheranno di arricchirle, come arricchiranno tutto il nostro ancora scarso dottrinario sull'anatomia, fisiologia, anatomia patologica e clinica di queste formazioni.

BIBLIOGRAFIA.

La Bibliografia è esposta in modo diffuso nel grande lavoro di:

C. und O. Vogt. *Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.* Journal für Psychologie und Neurologie. Erganzungsheft 3. Bd. XXV, 1920.

Vedasi anche:

Ayala. *La citoarchitettonica del nucleo lenticolare.* Roma, 1914.

Bregmann. *Das Linsenkernsyndrom bei einem Linkshänder.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenh. Bd. LXIII, H. 1-2.

De Lisi. *Sulla degenerazione lenticolare progressiva* (Malattia del Wilson). Riv. di Patol. nerv. e ment. Anno XIX, fasc. 10, 1914.

Idem. *Sul Parkinsonismo da encefalite epidemica.* Policlinico (Sez. Medica), Volume XXVIII, p. 484, 1921.

Foerster. *Jahresvers d. Ges. Deutscher Nervenärzte.* Braunschweig, 16-17-IX-1921. Zentralblatt f. die ges. Neurol. und Psich. Bd. XXVI, H. 6/7, 1921.

Fumarola. *Contributo clinico ed anotomo-patologico allo studio dei tumori del nucleus lentiformis.* Riv. di Patol. nerv. e ment. Anno XXII, fasc. 11, 1917.

Insabato. *Sulla fisiopatologia del solletico.* Riv. di Pat. nerv. e mentale, Vol. XXVI, fasc. 5-6, 1921.

Giannuli. *La fisiopatologia del talamo e del corpo striato e l'emiiperidrosi.* Riv. Sperimentale di Freniatria, Vol. XLV, fasc. I-II, 1921.

Guizzetti. *Principali risultati dell'applicazione grossolana a fresco delle reazioni istochimiche del ferro pel sistema nervoso, ecc.* Riv. di Pat. nerv. e ment. Volume XX, 1915, pag. 103.

Lhermitte. *Les syndromes anatomo-cliniques du corps strié.* Annales de Méd., T. VIII, n. 2, août, 1920.

Lhermitte e Cornil. Réunion Neurologique, 2-4 Juin, 1921. Rev. neurol., Vol. XXVIII, n. 6. Juin, 1921.

Mingazzini. *Anatomia clinica dei centri nervosi.* II Ediz. Torino, 1913

Righetti. *Sulla sintomatologia delle lesioni del nucleo lenticolare.* Atti del IV Congresso della Soc. Italiana di Neurologia, 1914.

Söderbergh. Arch. f. inn. Medizin., Vol. LI, 1918, H. 1.

Spatz. *Zur Anatomie der Zentren des Streifenhügels.* Münch. Med. Wochenschr. n. 45, 1921, S. 1441-1446.

Spiller. *Acquired double athetosis. Dystonia lenticularis.* Archives of Neurology and Psychiatry. October, 1920.

Sterzi. *Sistema nervoso centrale dell'uomo.* Padova, 1914.

Targlowa. *Les tumeurs du noyau lenticulaire.* Gaz. des Hôpitaux, n. 100 et 102, 1920.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXIX Roma, 1 Febbraio 1922 Vol. XXX-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

FRENOCOMIO CIVICO DI TRIESTE.

Contributo allo studio della pseudosclerosi

per il dott. GIOVANNI SAIZ, medico primario

(*con una tavola litografica*).

Dopo la pubblicazione dell'Alzheimer con cui venne creata l'anatomia patologica della ps. e lo studio di Wilson (48) che tracciò il quadro anatomo clinico particolare e specifico della « degenerazione lenticolare progressiva », le due entità nosologiche parvero bene distinte e delimitate; nella ps. il processo patologico interessava tutto il sistema nervoso centrale con notevole prevalenza di alcune parti (n. dentato, n. basali, corteccia), manifestandosi con una lenta necrobiosi degli elementi nervosi e vivissime alterazioni progressive della glia che formava nuclei grandi, di forma bizzarra, quasi senza corpo cellulare e cellule giganti con la tendenza al disfacimento senza produzione di fibrille gliari; nel m. di W. il processo degenerativo colpiva gli elementi parenchimali del n. lenticolare, con prevalenza del putamen, arrivando fino alla loro completa distruzione, mentre la neuroglia presentava semplici alterazioni reat-

tive, insufficienti a sostituire il tessuto nervoso distrutto per cui si formavano lacune di disintegrazione più o meno vaste. Il reperto messo in rilievo dall'Alzheimer venne riscontrato in seguito solo rarissime volte nella forma pura voluta dall'autore, mentre varie pubblicazioni confermarono la descrizione fatta dal Wilson per la deg. lent. progr. (Lhermitte (22), Economo (12) ed altri). Ma non si tardò a trovare delle forme di passaggio nei casi studiati dal De Lisi (9) e dallo Stöcker (38); quest'ultimo riscontrò le alterazioni tipiche descritte dal Wilson nel lenticolare ed allo stesso tempo in altre zone dell'asse cerebro-spinale le forme gliari notate dall'Alzheimer; il De Lisi (9) trovò le forme gliari grandi, moltilobate (non però le giganti) assieme alle alterazioni wilsoniane nel lenticolare. La stretta affinità della ps. con la m. di W., di cui alcuni autori avevano già prima intuito l'identità (p. e. Oppenheim (26), Maas (24), Bostroem (6)), era con ciò provata, ma appena in una recentissima pubblicazione, basata sullo studio di 6 casi, lo Spielmeyer (35) potè fornirne la prova assoluta dimostrando che dal punto di vista anatomo-patologico vi erano graduali passaggi dalla ps. tipo Alzheimer alla deg. lent. progr. tipo Wilson; quand'anche si volessero riunire i casi purissimi in due sottogruppi istologicamente bene definiti, rimarrebbero pur sempre i casi misti a formare la grande maggioranza. Nessuno aveva affermato finora in modo così assoluto l'identità dei due processi patologici corredando l'asserto con dati anatomici così larghi. I coniugi Vogt (44) che nel loro importantissimo studio sulla classificazione dei disturbi motori d'origine striata avevano stabilito 4 differenti processi anatomo-patologici (*) in corrispondenza con altrettanti quadri clinici caratteristici [1) état marbré — athétose double; 2) état fibreux — corea lentamente progrediente; 3) necrosi totale dello striato — m. di W., caso Thomalla (41); 4) focolai acuti, emorragie, rammollimenti — sintomi vari: rigidità pura, stati spastici con atetosi o corea, paralisi agitante, sintomi pseudobulbari, riso e pianto spasmodico, marche à petits pas], avevano registrato il m. di W. nel terzo gruppo, ma senza includervi la ps. lasciandola per il momento fuori di discussione. Ancora nell'ultima riunione neurologica di Parigi il relatore Souques (33) sostenne la diversità del reperto anatomico nelle due malattie, insistendo sull'impronta teratologica della ps.

Nel dibattito circa la classificazione della ps. e del m. di W. la clinica venne tenuta in disparte essendo convenuto che la decisione doveva avvenire secondo criteri anatomo-patologici; e difatti la clinica non saprebbe neppure fornirci criteri differenziali sicuri tra la ps. ed il m. di W.; seppure predominino nella prima i movimenti involontari sulla rigidità (Strümpell (39) e la rigidità sui movimenti involontari nella seconda, pure nella maggior parte dei casi i due fatti si incontrano e si intrecciano; sorpassando sugli altri sintomi troppo fallaci a stabilire una diagnosi differenziale, vi rimane soltanto la pigmentazione corneale che dovrebbe esser propria alla ps.; ma l'anello pigmentato alla cornea non è un fatto costante e mancava p. e. anche nel caso tipico di ps. che sto per descrivere e fu riscontrato d'altronde dal Söderbergh

(*) In un nuovissimo lavoro i Vogt (45) distinguono 8 processi differenti stabilendo fra altro anche un reperto speciale per la paralisi agitante, ma non accennano alla ps.

(cit. Economo) (13) in un malato con marcata rigidità che clinicamente corrispondeva quindi al tipo W.

Non poche difficoltà si incontrano nel tentativo di riportare i sintomi clinici della ps. e del m. di W. a determinate e ben definite lesioni nei centri nervosi ed in prima linea ai singoli elementi del n. lenticolare e del caudato. La tesi sostenuta in prima linea da R. Hunt (17) cui fecero seguito Souques (34), Lhermitte (23) ed altri, secondo cui le lesioni del sistema pallidale determinerebbero la rigidità, quelle del neostriato (putamen più n. caudato) i movimenti coreici ed atetosici, quella dello striatum e pallidum assieme il quadro descritto dal Wilson, non è ancora suffragata da reperti ineccepibili ed accettata generalmente; altrettanto dicasi dell'ipotesi affacciata dal Wilson che riferiva i tremori a lesione di vie efferenti lenticolo-rubro-spinali e la corea-atetosi a distruzione di vie afferenti cerebello-rubro-talamo-corticali. Alcuni credettero di ravvisare nella rigidità pura (senza movimenti involontari) il fatto clinico cardinale da riportare a lesioni di carattere distruttivo dello striato rammentando che differenti processi anatomo-patologici in quella sede l'avevano prodotta; p. e. nel caso Deutsch (10) un rammollimento simmetrico isolato del n. lenticolare e caudato in seguito a strozzamento al collo; nel caso Sarbo (28) un processo encefalitico localizzato al n. lenticolare; nel caso Scheer e Stuurman (29) (non del tutto probativo per la cointeressenza della capsola interna) un tumore del corpo striato. Ma gli autori che fanno risalire la rigidità a lesioni del pallidum, cui si aggiunsero da ultimo anche i coniugi Vogt (45), osservarono a sostegno della loro tesi che nei casi or citati anche il pallidum era certamente compromesso. Vi sono poi i casi con rigidità d'ordine extrapiramidale in cui striatum e pallidum erano poco cointeressati al processo patologico, ma ove la lesione aveva forse colpito le vie striopetali o striofugali, p. e. il caso Schütte (32) con lesioni prevalenti ai lobi frontali; caso Tretiakoff (43) con lesione bilaterale del locus niger da encefalite. Di fronte a queste nuove teorie il Mingazzini e Giannuli (15) si mantengono sulle antiche posizioni, notando che in seguito a rammollimenti ed emorragie circoscritte al lenticolare si hanno paresi lievi con aumento dei riflessi tendinei, ipoestesia, disartria, ma non ipertonie marcate amenocchè non vi si associno anche lesioni capsolari. Noi registriamo con ciò le più stridenti discrepanze su questo argomento; nonostante gli attivissimi studi degli ultimi anni sussistono ancora vari dubbi circa il disturbo fondamentale ed essenziale della funzione motrice in rapporto alla lesione dello striato. In quanto alla ps. ed al m. di W. dobbiamo aggiungere ancora che sul terreno anatomo-patologico si è finora cercata invano la base essenziale del processo morboso, vale a dire quei fatti cardinali che non dovrebbero mai mancare. La difficoltà sta nella varia estensione, diffusione, localizzazione, intensità ed anche qualità del processo istopatologico nei vari casi e nella complicanza con profonde alterazioni del ricambio di cui fa fede la cirrosi epatica e la frequente disfunzione dell'apparato sessuale.

Mi propongo ora di descrivere un caso che dal punto di vista anatomopatologico va messo nel sottogruppo della ps., perchè — pur avendo le sue

caratteristiche particolari — riproduce in modo purissimo le alterazioni tipiche descritte dall'Alzheimer nella sua classica memoria.

Maria P., d'anni 32, venne accolta nel dicembre 1918 al frenocomio di Trieste, trasferitavi da un campo di concentramento di fuggiaschi in Stiria. Nessuno venne mai a trovarla, sicchè non si ebbero *notizie anamnestiche* all'infuori di quelle riferiteci con discreta precisione dall'ammalata stessa.

Padre sano; madre morta per infezione puerperale. Vi furono oltre la ricoverata (secondogenita) 7 altri figliuoli di primo letto; 6 morirono per varie malattie nei primi anni di vita; l'unica sorella superstite divenne cieca all'età di 3 anni per processo flogistico esterno all'occhio e si spense all'età di 20 anni per malattia ignota. Il padre generò colla seconda moglie 4 figli sani. Un cugino paterno era epilettico. I genitori non erano consanguinei, ma portavano l'identico cognome, comune a quasi tutte le famiglie del villaggetto istriano dove la ricoverata ebbe i natali.

Essa nacque da parto precipitoso, fu allattata al seno materno e si sviluppò normalmente. Nell'infanzia ebbe morbillo e soffrì per suppurazione di ghiandole al collo. Non frequentò la scuola restando analfabeta; a 16 anni si recò a servire quale domestica a Pola. Essa fa risalire l'inizio della malattia attuale ad uno spavento preso a 19 anni, nel 1905; il padrone affetto da paralisi progressiva si introdusse di notte nella sua stanza per strapparla dal letto e gettarla violentemente a terra. Tosto insorsero i tremori che non la lasciarono più; il mattino successivo dovette essere accolta all'ospitale. (Purtroppo le cartelle dell'ospitale di Pola sono andate disperse durante la guerra; a nostra domanda i colleghi ci risposero che la P. era stata accolta per tremori e ipertonicità derivanti da un trauma psichico e che avevano stabilito la diagnosi di sclerosi disseminata). In seguito si ebbe un lento, progressivo peggioramento delle condizioni nervose, interrotto solo da rare e deboli remissioni; all'inizio della guerra fu inviata in Stiria ove rimase fino all'accoglimento al frenocomio.

Ad ogni movimento e ad ogni emozione gli arti sup., il capo ed il tronco venivano mossi da ampi tremori; la favella divenne lenta e spesso la malata, quando si destava improvvisamente di notte, non poteva parlare per un crampo che le fermava la lingua. Mai ebbe a lagnarsi di disturbi della minzione ed ancora nell'estate 1918, dunque 12 anni dopo l'inizio della malattia, essa poteva fare delle lunghe passeggiate. Mai diplopia, nè pianto o riso spasmodico. I mestrui sarebbero comparsi un'unica volta, e precisamente nella notte in cui insorsero i tremori; più tardi ebbe rari contatti sessuali senza rimanere incinta; non avrebbe contratto infezioni veneree. Non fu mai dedita all'alcool. Non ebbe attacchi apo- o epilettiformi. Non soffrì di disturbi intestinali nè di itterizia. Dopo un attacco di grippe che la colse nell'ottobre 1918 i tremori divennero più intensi, interessando notevolmente anche gli arti inf., sì da toglierle la possibilità di camminare; si manifestarono allora anche marcati disturbi della deglutizione.

Esame oggettivo. — La malata giace a letto in decubito dorsale tenendo di preferenza le braccia in lieve flessione e pronazione. Donna di media statura, di complessione scheletrica discretamente robusta, alquanto denutrita; peso 41 kg.; il volume muscolare è scarso; non si notano nè ipertrofie nè atrofie circoscritte. Colorito del volto un po' pallido. Lobuli aderenti; radice del naso rientrante; prognatismo alveolare. Denti sup. in gran parte mancanti. Capelli castani, in quantità discreta; peli al pube ed alle ascelle conservati. Circonferenza cranica 53.5 cm. Quando la malata si trova in piena tranquillità d'animo credendosi inosservata, si scorgono solo di quando in quando delle brevi contrazioni cloniche alle dita, alle mani ed ai piedi, che ricordano i movimenti rapidi provocati con le correnti elettriche. Ma basta la più piccola emozione (p. es. la comparsa dell'infermiera) o l'intenzione di eseguire un movimento per provocare in lei una violenta reazione motoria; il capo vien scosso da movimenti rotatori, le labbra sporte in fuori o tirate in parte, mentre la mandibola fa movimenti masticatori; gli arti sup. vengono agitati in tutte le articolazioni da ampi tremori che aumentano fino a determinare uno scuotimento generale

di tutto il tronco; nell'arto inf. sin. si stabilisce dapprima una dolorosa contrazione tonica della coscia e gamba in piena flessione per circa 10 secondi; altrettanto avviene alle volte anche a destra; poi tutti due gli arti vengono scossi da violente contrazioni cloniche che hanno per effetto ampi movimenti di rotazione e di ab-adduzione dell'anca, di flessione-estensione dell'anca e ginocchio, ed i più disparati movimenti alle dita ed ai piedi.

Nel corso dell'interrogatorio i movimenti si attenuano notevolmente, ma si ripresentano con vivacità ad ogni sforzo ideativo, ad ogni stimolo esterno. Alle volte la malata accompagna il discorso con gesti voluti del braccio sinistro (sebbene sia stata destrina), ma ciò provoca tosto una riesacerbazione enorme di tutti i movimenti involontari; il braccio viene mosso a zig-zag nell'aria mentre tutto il corpo è scosso violentemente. Passati i primi momenti di scuotimento generale, essa cerca di stringere fra le dita un lembo di lenzuolo o di incrociare con forza le braccia sul petto o di premerle contro il materasso per vincere i mov. involontari; alle volte tenta di fermare con una mano l'altro braccio; avvengono allora delle brevissime contrazioni ritmiche di flessione-estensione delle mani e delle dita, circa 2-3 al minuto secondo, senza che le dita lascino però la presa. Mancano contrazioni fibrillari o fascicolari. Spasmi tonici transitori si osservano al piede sinistro (raramente al destro) che vien tenuto di preferenza addotto, nonchè agli sternocleidom. ed alla lingua (vedi sotto). Nel sonno i mov. scompaiono del tutto; un'iniezione di 0.0005 ioscina ne diminuisce per qualche ora l'intensità. Aggrappandosi al materasso riesce a mettersi a sedere sul letto, ma capo, tronco ed arti sono mossi allora più che mai da contrazioni cloniche aritmiche in tutte le direzioni. Non si notano paresi circoscritte; i mov. vengono eseguiti con buona forza, ma per il continuo sovrapporsi di mov. involontari essa è incapace di uno sforzo continuato. Dinamometro a d. 18, a sin. 15; lo stringe male ed all'invito di lasciarlo andare, non riesce ad aprire tosto la mano. Non può eseguire rapidamente un mov. impostole; quasi sempre trascorrono più secondi prima che si inizi il mov. voluto; si ha l'impressione che la malata abbisogni di raccoglimento e di preparazione per effettuare un mov. o per inibire quello già iniziato; la successione dei mov. è dunque lenta. Ai mov. passivi il tono muscolare agli arti sup. è diminuito; ripetendo rapidamente lo stesso mov. passivo si ottiene alle volte la cessazione delle contrazioni involontarie nell'arto mosso. Agli arti inf. è invece quasi impossibile ad avere un rilassamento completo per le contrazioni toniche e cloniche che si succedono senza posa.

La favella è estremamente lenta, scandente, disartrica; la voce ha un timbro nasale. Alle volte l'impulso volitivo a parlare non sorte tosto l'effetto desiderato; la mandibola si abbassa e rialza più volte, mentre la lingua sembra arrestarsi in una spasmo tonico, poi appena la parola si sprigiona dalle labbra. Ha lo sguardo vigile, ma l'espressione del volto è alquanto rigida ed il gioco fisionomico lento.

Sta in piedi a gambe divaricate, ma per le continue contrazioni cloniche che scuotono tutto il corpo è prossima a cadere. La malata è incapace di incedere da sola; sorretta cammina con passi grandi, a gambe divaricate, alzando bene i piedi e battendo le calcagna, mentre tutto il corpo è scosso da violenti ed ampi sussulti. Non si nota la contrazione paradossa. Eccitabilità faradica e galvanica normale; eccitabilità muscolare meccanica non aumentata; si lagna però di parestesie alle dita alla percussione dei muscoli. Riflessi periostali, tricipitali, patellari, achillei presenti, non aumentati; non clono; non Babinski; nè Oppenheim. I riflessi addominali sono incerti, ma l'esame è difficile per i continui movimenti involontari.

Pupille di media ampiezza con pronta reazione alla luce e convergenza. Movimenti oculari liberi; allo sguardo verso l'alto si notano scosse nistagmoidi dei bulbi in direzione verticale, molto più lente ed ampie del solito nistagmo. Non si scorge alcuna pigmentazione alla cornea. Riflessi corneali pronti, fondo oculare normale. Campo visivo, ad un esame grossolano, ampio; facciale simetrico; manca il fen. di Chwosteck. Olfatto e gusto normale. Riflesso faringeo e masseterico pronto. Udito buono; il n. vestibolare risponde normalmente ai vari stimoli. Tiroide non ingrandita. L'esame della sensibilità rivela un'iperestesia generale; del resto tutti gli stimoli vengono percepiti ovunque pronta-

mente e provocano contrazioni cloniche involontarie; senso di posizione normale. I tronchi nervosi sono lievemente dolenti alla pressione.

Ai polmoni condizioni normali; toni del cuore cupi; polso 72, regolare. Milza non palpabile. L'area epatica si presenta nei limiti normali. Orina acida; quantità giornaliera 1200-1800; peso sp. 1025-1030; albumina 0; glucosio 0.3 %. Prova di Selivanoff per levulosio negativa e così pure le reazioni per l'urobolina e l'urobilinogeno. Reazione Wassermann nel sangue negativa.

Donna di umili cognizioni e di intelligenza limitata; è però una buona osservatrice che sa tenersi al corrente di tutti i pettegolezzi per trarre qualche vantaggio usando di un'astuzia primitiva. Puerile, ciarliera, capricciosa, confidenziale, alle volte grottesca e buffa; imita il modo di parlare dei medici, sporge la lingua in atto di scherno se la si guarda a lungo. È diffidente ed emotiva con labili e superficiali reazioni affettive; ha qualche momento di vivo malumore congiunto a scatti d'ira, ma dopo pochi istanti si rasserena e sorride. Mancano turbe sensoriali ed idee deliranti.

Durante tutta la degenza perdura la glicosuria senza altri fenomeni clinici del diabete; nei primi tre mesi di degenza il peso aumenta di 2 kg. Somministrando una dieta priva di idrocarburi si ottiene la scomparsa del glucosio dall'orina, ma un'iniezione di 0,001 adrenalina lo fa ricomparire tosto. Nel periodo aglicosurico si somministrano 100 gr. di levulosio in 1/2 litro d'acqua; nell'orina emessa successivamente riescono positive le prove di Trommer, di Selivanoff e la fermentazione; all'esame polarimetrico si nota 0.1% di levulosio.

Nel maggio-giugno 1919 le condizioni peggiorano; i movimenti involontari divengono se mai ancora più ampi ed intensi, specie agli arti di sinistra, mentre va diminuendo la forza muscolare e viene a mancare in lei quasi ogni impulso a movimenti volitivi, spontanei; i movimenti che le si impongono vengono abbozzati a mala pena con lungo ritardo. Agli arti si nota una certa rigidità che scompare alle estremità sup. (non alle inf.) dopo ripetuti mov. passivi. Riflessi come al primo esame. La malata è dimagrata, fiacca, dell'aspetto sofferente, non si interessa più all'ambiente. Suda molto e presenta abbondante salivazione. La deglutizione va congiunta a sempre maggiori difficoltà e così pure l'articolazione delle parole; dopo molti vani tentativi essa riesce tutt'al più a proferire a stento qualche sillaba storpiata, con voce afona. Bagna a letto; nell'orina si presenta, oltre il glucosio, albumina in minime traccie; all'esame microscopico singoli cilindri ialini, epiteli e batteri. Stipsi ostinata.

Alla fine giugno la malata comincia a febbricitare; polso 100; resp. 20; qualche rantolo alla base dei polmoni. I mov. involontari sono meno ampi e si esauriscono rapidamente. Non parla. Inghiotte a mala pena qualche sorso di latte, perde l'orina. Fissa il medico con lo sguardo vigile, ma non risponde neppure con cenni alle domande essendo incapace di qualsiasi mov. volitivo. Moderata rigidità generale.

Nella prima settimana di luglio perdura la febbre; il polso è debolissimo; vi è un'astenia generale. Sta a letto immobile, con gli occhi sbarrati, incapace di deglutire un sorso d'acqua. L'immobilità perdura anche quando la si scopre; appena ai mov. passivi degli arti avvengono 2 o 3 ampie contrazioni involontarie; riflessi normali. Gli arti alzati passivamente ricadono sul letto. Al 7 luglio *obitus*. La puntura lombare, praticata tosto sul cadavere, dà esito a 3 cm³. di liquido in cui l'esame citologico dà un reperto normale. Non poterono venire eseguite altre ricerche.

Autopsia. — Abbondante raccolta di tessuto adiposo nella sottocute delle coscie e bassoventre nonchè intorno al retto. Alla callotta cranica nulla di abnorme; dura madre liscia, staccabile dall'osso. Meningi molli edematose con raccolta moderata di liquido nel cavo subaracnoideo. Pia madre in vari punti opaca e ispessita, per lo più svolgibile dalla corteccia. I giri stretti, spec. alla regione frontale, sono divisi da insolcature relativamente larghe e la sostanza corticale appare in quei territori assottigliata. I gangli basali (n. caudato, lenticolare, talamo) sembrano ridotti di volume, ma non rivelano all'esame macroscopico alcuna alterazione strutturale. I ventricoli alquanto dilatati sono rivestiti da ependima liscio e lucido. Pareti dei vasi basali liscie e tenui. Al cervelletto nulla di rimarchevole. Ipofisi forse un po' ingrandita; sella turcica

appiattita. Al rachide condizioni regolari; sull'aracnoide si notano dorsalmente moltissime placche ossee, sottilissime, della lunghezza da 2-10 mm. e della larghezza da 1-3 mm.

Tiroide normale. Timo non reperibile. Follicoli alla base della lingua ampi e grossi. Organi interni secchi ed asciutti. Alla base del polmone destro singoli piccoli focolai bronco-pneumonici. Cuore e aorta normale.

Il fegato è rimpiccolito; il lobo destro misura 13 × 13 × 7, il sinistro (allungato e sottile) 15 × 5 × 5 cm. La superficie è nodosa e granuleggiata, la consistenza aumentata. Alla sezione sporgono, come alla superficie esterna, i noduletti rotondeggianti fra le maglie di una rete fibrosa che li cinge e separa l'uno dall'altro; sono di colore giallognolo, roseo, in qualche zona anche verdastro e la grandezza varia da un grano di miglio a quella di un pisello. La milza è di aspetto e consistenza normale; la polpa non spappolabile; dimensione 11 × 6 × 2. Il pancreas sembra indurito. Reni normali e così pure le ghiandole surrenali. Allo stomaco ed intestino nulla di rimarchevole; ghiandole mesenteriche non alterate. Utero di configurazione regolare, lungo 6 cm.; d'ambo i lati spiccano per la loro grandezza le bianchissime ovaie la cui superficie è solcata solo da rarissime incisure; l'ovaia d. misura 5 × 1 × 1/2 cm., la sinistra 7 × 11/2 × 1/2.

Esame microscopico. — Le ricerche istologiche vennero eseguite sull'emisfero destro; il sin. venne conservato. *Corteccia.* Vennero esaminati pezzetti tolti da F_1, F_a, T_1, Calcarina, Insula, corno d'Ammone. Colorazione con toluidina tionina e secondo i metodi Bielschowsky, Spielmeyer, Mallory, Mann, Weigert-glia, Cajal, Herxheimer, Unna-Pappenheim.

Lieve ispessimento della pia madre con moderato aumento dei nuclei connettivali e qualche cellula con pigmento. La disposizione architettonica delle cellule nervose è bene conservata fuorchè in qualche tratto del frontale ascendente (v. sotto), ma non è escluso che singoli elementi cellulari siano andati distrutti nei vari territori, perchè quasi tutte le cellule risultano più o meno alterate. Singoli elementi portano i caratteri della alterazione acuta e grave del Nissl o della degenerazione a vacuoli; non mancano le alterazioni croniche ma per lo più si riscontra lo stato cromofilo. Le cellule nervose non contengono pigmento lipoide in quantità eccessiva. Relativamente poco numerose sono le cellule satelliti; soltanto nel corno d'Ammone si scorgono più di sovente fatti di neuronofagia. L'impregnazione delle fibrille riuscì ovunque male. Le fibre tangenziali sono forse un po' diradate; del resto la tinzione secondo Spielmeyer non lascia scorgere alcuna alterazione a carico delle fibre midollate. Notevoli sono le alterazioni della glia, le cui cellule sono ovunque aumentate di numero ed anche alterate con caratteri progressivi. Il processo proliferativo è marcatissimo al frontale ascendente ove le cell. gliari si trovano in qualche punto in tale quantità da alterare la citoarchitettura e scompaginare la tipica disposizione degli elementi nervosi; evidente, sebbene non tanto pronunciato, è però l'aumento delle gliacellule in tutti i territori della corteccia esaminati. Abbondano ovunque le solite piccole cell. gliari, riunite alle volte a gruppi di 3-4. Inoltre si vedono nuclei molto più grandi, 3-15 volte del normale, chiari o chiarissimi, provvisti di granuli di cromatina e non di rado anche di 1 o 2 corpuscoli nucleari, senza (o raramente con un tenuissimo) corpo protoplasmatico; singoli elementi sono contornati da una punteggiatura circolare o raggiata; essi assumono spesso le forme più bizzarre e ciò specialmente nelle regioni in cui la proliferazione gliare è maggiore. Vi sono nuclei a testa di cane, a W doppia, ad ascia, a tenaglia, a fungo, a martello, a campana, a mezzaluna, con bitorzoli ed insenature; questi nuclei non hanno la funzione di cellule satelliti e raramente accompagnano qualche vaso; li si incontra in tutti gli strati pur essendo meno frequenti nel molecolare; nella sost. bianca sono più rari ed assumono per lo più forma oblunga e cilindrica. Nei vari territori corticali esaminati su molte sezioni si scorgono complessivamente 4 cellule giganti del tipo Alzheimer di cui 3 nel F_a (una nel primo e due nel terzo strato corticale di Brodmann) ed una nel terzo strato della calcarina. Ne faremo la descrizione più sotto trattando dello striato. Non si riscontrano forme ameboidi nè aumento delle fibrille gliari. Col Cajal si vedono vari astrociti ipertrofici, altri in stato regressivo. I vasi si presentano per lo più in condizioni del

tutto normali; qualche vaso precapillare è fiancheggiato da piccole cell. gliari rotonde disposte in fila indiana una dietro l'altra; in altri punti si nota un lieve aumento delle cellule avventiziali, ma mancano fatti infiltrativi o flogistici. Nessuna cellula plasmatica. Scarse le sostanze di disfacimento, reperibili in parte in singole cellule dell'avventizia ed in parte nelle solite cell. gliari rotonde, non nelle cellule a tipo bizzarro.

Nel *putamen* e nel n. *caudato* le alterazioni gliari raggiungono il massimo d'intensità. Vi sono moltissimi nuclei grandi delle forme bizzarre suddescritte sparsi un po' dappertutto, ma tuttavia più frequenti in alcuni punti, mentre in altri vi predominano in modo assoluto le solite piccole forme gliari. Frequenti sono le cellule giganti tipo Alzheimer che superano per volume di un multiplo le cellule ganglionari più grandi ed in ogni sezione se ne trovano alcune. Possiamo distinguere due tipi; il primo corrisponde a quello riscontrato nella corteccia: nucleo grandissimo, chiaro o riccamente punteggiato, a struttura spugnosa, oblungo e non di rado moltilobato e bitorzoluto sì da sembrare un ammasso di nuclei, con più nucleoli (v. fig. n. 1); tenue e piccolo corpo protoplasmatico che può mancare anche del tutto (come nella fig. n. 2), a contorni spesso vaghi ed incerti con qualche vacuolo ed alle volte con molti Stippchen; questi sono situati al margine del protoplasma oppure sembrano liberi e sono disposti allora irregolarmente intorno alle cellule. Nel secondo tipo predomina invece il grande corpo protoplasmatico rotondo o oblungo sul nucleo più piccolo, chiaro, lobato e munito di nucleolo; vi sono anche cellule con due nuclei (come nella fig. n. 3, tratta dalla capsola esterna); nel protoplasma si notano grandi, piccoli e minimi vacuoli ed alle volte molti granuli verdastri che non si tingono con lo scarlatto; alla periferia si trovano le solite piccole cell. gliari che si introducono non di rado anche nelle insenature del protoplasma. Col metodo di Cajal si mettono in evidenza molte cell. gliari di aspetto normale e non di rado astrociti più grossi; si riscontrano però anche alterazioni di carattere regressivo che vanno dalla semplice atrofia alla clasmatodendrosi ed alla formazione di detrito gliare. Le fibrille gliari non sono aumentate nè si nota produzione di fibrille in prossimità dei nuclei bizzarri e delle cellule giganti.

Il putamen è costituito normalmente da due tipi di cellule ganglionari che si presentano distintamente nel caso nostro. Le cellule piccole che predominano in modo assoluto hanno pressochè la loro normale configurazione. Le cellule nervose grandi, di forma poligonale sono rare e tutte alterate; il protoplasma è tinto diffusamente per dissoluzione delle zolle di Nissl, il nucleo spostato con contorni irregolari e la membrana pieghettata; contengono pigmento lipoide in quantità rimarchevole e sono circondate da cell. satelliti. Col metodo di Bielschowsky le fibrille risultarono sbiadite e male distinguibili.

Sebbene manchino nel putamen veri focolai di disintegrazione, pure si ha l'impressione che in singoli punti le cell. nervose siano diradate e ciò specialmente in rapporto alle zone in cui predominano le forme gliari grandi e bizzarre. Pare che anche le fibre midollate siano ridotte nella sost. grigia, ma siccome ivi anche normalmente si trovano in scarso numero, non è facile emettere un giudizio assoluto. Fra le cellule si nota un intreccio di fibre smidolIate, or più or meno fitto.

Per i vasi del putamen vale quanto fu detto più sopra circa i vasi della corteccia. Inoltre si riscontrano nelle pareti vasali ed anche liberi nel tessuto concrementi calcarei; si tratta ora di singoli blocchetti, ora di un accumulo di 5-6 blocchetti rotondi o poliedrici che non rivelano alcuna struttura interna particolare ed appaiono tinti in modo omogeneo; i concrementi liberi sono circondati da una raccolta più o meno ricca di piccole cell. gliari e di nuclei gliari più grandi, chiari, rotondi e oblunghi, mentre mancano nel tessuto circostante le cell. nervose. Non si nota l'incrostazione calcarea diffusa delle pareti vasali in forma di piccoli granuli calcarei. Qua e là si registra qualche corpuscolo amiloide. In prossimità dei concrementi calcarei si vedono sostanze di disfacimento, parte libere nel tessuto, parte incluse in un tenue protoplasma, parte depositate nelle cell. avventiziali. Del resto i prodotti di disfacimento che si tingono con lo scarlatto sono relativamente scarsi e si trovano sparsi nelle pareti vasali; rare sono le cell. granuloadipose.

Il *n. caudato* è alterato nello stesso modo ed allo stesso grado come il putamen.

Nel *globus pallidus* e *nel talamo* le alterazioni gliari sono meno marcate; tuttavia anche qui la glia è in lieve aumento con produzione di nuclei bizzarri (sparsi un po' dappertutto, ma raggruppati a preferenza in alcuni territori) e singole cell. giganti. Le cell. nervose sono quasi tutte alterate con gli stessi caratteri come le cell. nella corteccia ed in qualche punto sembrano anche ridotte di numero. Non si può dire con certezza se le fibre midollate siano diradate.

Nel *corpo subtalamico* si registra un lieve aumento delle cell. gliari con poche forme bizzarre e nessuna cell. gigante. Nell'*antimuro* abbiamo oltre ad un discreto aumento delle piccole cell. gliari varie forme bizzarre, ma anche qui nessuna cell. gigante.

Nella *capsola interna, esterna* ed *estrema* si notano qua e là nuclei gliari grandi chiari, rotondi, oblunghi e singoli a forma bizzarra; le fibre midollate sono egregiamente conservate. Nella caps. esterna si trova una cell. gigante con due grandi nuclei ricchi di granuli cromatinici; uno è rotondo e munito di un nucleolo, l'altro più grande, oblungo, con varie insenature; ambidue sono circondati e riuniti da un tenue protoplasma a vacuoli (fig. n. 3).

Nella corteccia del *cervelletto* manca ogni segno di proliferazione gliare. Le cell. di Purkinje sono tutte alterate e qua e là ne manca anche qualcuna; alcune hanno il corpo e nucleo tinto intensamente in modo omogeneo con lunghi prolungamenti, altre hanno un corpo protoplasmatico chiaro, gonfio, senza prolungamenti, rotondo, la cui sostanza cromatica è ridotta a pochi granuli sparsi alla periferia del protoplasma, mentre il nucleo rigonfio porta delle insenature irregolari.

Nel *nucleo dentato* le alterazioni della glia sono molto pronunciate senza raggiungere tuttavia l'intensità riscontrata nel putamen e nel n. caudato. Abbiamo un moderato aumento delle piccole cell. gliari, inoltre vari elementi più grandi, rotondeggianti o di forma bizzarra, nonchè rarissime cell. giganti. di cui una addirittura mostruosa; fu questa la più grande cell. riscontrata in tutto l'asse cerebro-spinale (fig. n. 4): due grandissimi nuclei punteggiati. senza nucleolo, oblunghi e frastagliati appaiono indipendenti uno dall'altro e sono rinchiusi in un plasma omogeneo vacuolizzato che forma in qualche punto solo un tenuissimo strato intorno al nucleo sporgente in fuori; il corpo cellulare è rotondeggiante ma lascia scorgere tenuissimi dendriti che si ramificano nelle varie direzioni (non riprodotti nella microfotografia che riporta un piano solo). Le cell. nervose sono anche qui tutte alterate con gli stessi caratteri come le cell. della corteccia. Nella sost. bianca del cervelletto e *hilus n. dentati* si nota qualche cell. gliare un po' più grande, ma nessun'altra alterazione della glia. In quanto ai vasi ed ai prodotti di disfacimento non possiamo che ripetere quanto fu detto più sopra in rapporto alle altre regioni.

Anche nelle masse grigie del *ponte* e del *midollo allungato* si ritrovano, oltre ad un moderato aumento delle piccole cell. gliari, le forme gliari più grandi e di configurazione bizzarra nonchè rare cell. giganti. Nella sostanza bianca si riscontra qua e là qualche cell. di tipo bizzarro, mentre nelle ultime sezioni del mid. allungato compaiono in corrispondenza dei fasci piramidali stellette gliari che si ritrovano poi anche nei cordoni anterolaterali e posteriori del midollo spinale (fig. n. 5). Nei preparati tinti con i colori basici d'anilina le stellette risultano costituite da un accumulo di 10-20 cell. gliari situate in un sinplasma omogeneo, spesso appena avvertibile, con qualche vacuolo; i nuclei sono rotondeggianti, oblunghi, a bastoncello o ricurvi. Verso la periferia le cell. si perdono a mo' di raggi in tutte le direzioni e qui notiamo delle forme nucleari rotonde, grandi e chiare, con granuli di cromatina, circondate da un piccolo corpo protoplasmatico e d'altra parte anche nuclei a metamorfosi regressiva, intensamente colorati e raggrinzati, con fuoruscita di granuli di cromatina e formazioni protoplasmatiche secche ed avvizzite. In qualche stelletta manca l'accumulo centrale col sinplasma e si scorgono soltanto singole cellule disposte quasi a raggi. Le stellette non contengono lipoidi nè altri prodotti di disfacimento, e non hanno alcun rapporto col sistema vascolare nè con le

cell. nervose trovandosi quasi esclusivamente nella sost. bianca. Si vede inoltre un noduletto maggiore (l'unico in tutto l'asse cerebro-spinale) fra il n. ambiguus ed il n. lateralis, costituito dagli stessi elementi gliari di forma progressiva e regressiva come già descritti nelle stellette (fig. n. 6); per di più si riscontrano nelle immediate adiacenze del noduletto alcuni nuclei gliari a forma bizzarra e varie cellule a bastoncello. Gli elementi mesodermici non concorrono affatto alla formazione del nodulo ed un vaso che corre in prossimità non è affatto alterato.

Qualche vaso è fiancheggiato da una collana di piccole cell. gliari e singoli vasi più grandi portano una modesta infiltrazione parvicellulare della tunica avventiziale in cui si riscontrano oltre a cell. gliari forse anche dei linfociti; mancano cell. plasmatiche. Alla colorazione col blu di toluidina su pezzi fissati prima in formalina e conservati poi in alcool, risaltano vivamente le pareti dei piccoli vasi corrispondenti ai nuclei grigi posti sotto il pavimento del IV ventricolo, per la presenza di moltissime sferule minute ed anche più grandi, intensamente colorate in azzurro, che non lasciano scorgere alcuna struttura interna e non sono rivestite da una membrana cellulare. Ora conservano la loro individualità pur essendo sparse abbondantemente nelle pareti vasali, ora sono disposte fitte una accanto all'altra formando dei conglobati oblunghi che incrostano la parete del vaso. Le sferule non danno la reazione jodica nè la calcarea; si colorano intensamente in azzurro con l'ematossilina, ma assumono alla tinzione col metodo di Roehl per il calcio un colorito rosa chiaro; coll'Unna-Pappenheim appaiono di colore rosso-cupo, col Mooers e Minkowski di colore azzurro; nei preparati non tinti sono di colore arancione e non si sciolgono all'aggiunta di acido cloridrico.

Nel *midollo spinale* le fibre sono ovunque bene conservate (Weigert-Kulschitzky). Le cell. nervose sono per lo più alterate, ma essendo stati i pezzetti in formalina conviene essere prudenti nella valutazione di questo reperto. Nella sost. grigia e specialmente nelle corna ant. abbiamo un lieve aumento delle cell. gliari con forme più grandi e chiare ed anche singole forme bizzarre. Quasi in ogni sezione si incontrano nella sost. bianca due o tre stellette gliari. Rarissimi vasi portano una lieve infiltrazione parvicellulare e scarsissime sono le sostanze di disfacimento.

Al *nervo ottico* non si riscontra alcuna alterazione patologica. All'*ipofisi* condizioni normali.

Fegato. — All'esame microscopico il piano architettonico appare profondamente sconvolto; grossi e minuti setti connettivali attraversano il tessuto parenchimatoso in tutte le direzioni creando dei pseudolobuli in cui le travate cellulari sono disposte in modo irregolare ed atipico; soltanto in qualche posizione si vedono ancora dei lobuli in buon ordine con cellule dell'aspetto normale. In qualche territorio abbondano cell. ipertrofiche con corpo grande e nucleo voluminoso, colorato intensamente; in singole cell. epatiche il nucleo è prossimo alla scissione diretta e varie cell. sono provviste di due nuclei. In altri terrotori quasi tutte le cell. contengono del grasso, sia in forma di 3-4 goccioline, sia in forma di una singola grossa sferula che occupa quasi tutto il corpo cellulare; pseudolobuli interi sono alterati al punto da assumere quasi l'aspetto di tessuto adiposo. Mancano del tutto focolai necrotici; i nuclei sono ovunque colorati bene, ma le cell. che compongono le travate cellulari appaiono in qualche tratto male determinate e quasi confluenti una coll'altra. Nelle cell. epatiche si nota la presenza di pigmento giallognolo. In alcuni territori i capillari sanguigni dilatati, pieni di sangue, separano le travate cellulari una dall'altra; gli endoteli vasali sono bene conservati. Nei setti interlobulari si riscontra un'iperplasia notevole del tessuto fibroso con aumento dei nuclei connettivi nonchè un'infiltrazione parvicellulare (linfocitaria) diffusa, tuttavia più marcata in singoli punti; sottili ramificazioni connettive con tenue infiltrazione parvicellulare penetrano anche nell'interno dei pseudolobuli. Nei setti interlobulari si nota un lieve aumento dei condotti biliari.

La *milza* non presenta alterazioni rimarchevoli. La capsola e le trabecole sono lievemente ispessiste; i follicoli hanno l'aspetto normale. Nella polpa le vene sono dilatate ed i capillari venosi ripieni di sangue.

Al *pancreas* nessuna alterazione patologica; gli isolotti di Langerhans sono bene conservati.

Alle *ghiandole surrenali* si nota in qualche punto della corticale un'infiltrazione parvicellulare dei setti connettivali spec. nella zona fascicolata in forma di focolai circoscritti; un unico focolaio si trova pure nella sost. midollare intorno ad un vaso precapillare.

Alla mucosa ingrossata dell'*utero* si scorgono varie piccole cisti da ritenzione con contenuto mucoso che raggiungono la grandezza massima di un grano di miglio.

Alle *ovaie* notiamo un'iperplesia del tessuto connettivale che conserva la disposizione normale in tre strati; la tunica albuginea è relativamente povera di nuclei connettivi, a differenza della zona parenchimatosa in cui sovrabbondano. Manca ogni traccia d'infiltrazione parvicellulare. Rarissimi sono i follicoli primordiali nella zona parenchimatosa; si scorgono inoltre singoli follicoli più grandi (uno addirittura grandissimo) provvisti di epitelio pluristratificato che circonda una cavità centrale, di contorni spesso irregolari, in cui non si scorge più l'ovulo; non fanno difetto singole formazioni cicatriziali.

Alla *mammella* microscopicamente condizioni normali.

I follicoli della *tiroide*, muniti di cell. epiteliali appiattite con nuclei allungati, sono in genere ampi, alcuni anzi ampissimi, ripieni di sostanza colloide; i setti fibrosi fra i follicoli sono in qualche punto ridottissimi (lieve degenerazione colloide).

La malattia iniziatasi a 19 anni dopo un lievissimo trauma fisico congiunto a forte spavento, è caratterizzata in prima linea dalla presenza di mov. involontari che sono appena accennati allo stato di riposo e si manifestano in tutta la loro intensità ai mov. intenzionali e ad ogni emozione; si tratta ora di contrazioni cloniche, ritmiche, brevi del capo e degli arti, ora di contrazioni ampie, aritmiche, quasi coreiformi degli arti, ora di contrazioni toniche di breve durata in qualche gruppo muscolare; nel parossismo si arriva poi ad uno scuotimento generale del corpo. Le scosse nistagmoidi allo sguardo verso l'alto vanno considerate alla stessa stregua dei tremori che accompagnano i mov. voluti alle estremità. Indipendentemente dai mov. involontari sussiste or qua or là una tendenza a contratture. Si ha inoltre disartria e disfagia. Mancano invece fatti paretici e alterazioni patologiche dei riflessi. Notevole è la difficoltà ed il ritardo nell'inizio dei mov. voluti nonchè dell'inibizione e ripetizione dei mov. iniziati; i muscoli contratti volontariamente restano fissi alle volte per qualche secondo in contrazione tonica come nella miotonia. In linea psichica si nota marcato puerilismo con facili oscillazioni dell'umore. Negli ultimi mesi si stabilisce, dopo 13 anni di malattia, una moderata rigidità generale congiunta ad incapacità quasi assoluta a mov. intenzionali (acinesia per difetto d'impulsioni motorie), anartria ed impossibilità a deglutire. La malata muore in stato di grave deperimento fisico. Durante la degenza perdura una moderata glicosuria e *sub finem* vi si aggiunge una minima albuminuria; sperimentalmente si provoca levulosuria alimentare.

Il processo anatomo-patologico è caratterizzato in prima linea dalle alterazioni gliari che raggiungono il massimo d'intensità nel *putamen* e nel *n. caudatus*, ma sono rilevabili in modo marcato anche nel *gl. pallidus, talamo, n. dentatus*, corteccia e masse grigie del ponte e midollo allungato. Le gliacellule sono aumentate di numero e moltissime sono alterate con caratteri progressivi cui tengono dietro le forme regressive; si vedono nuclei grandi, chiari,

a forma bizzarra e cellule giganti di cui si possono distinguere due forme a seconda dello sviluppo maggiore o minore del corpo protoplasmatico in rapporto al nucleo. Nella sost. bianca del midollo allungato e spinale si presentano stellette gliari ed un noduletto gliare più grosso. Le fibrille gliari non sono interessate nel processo patologico. Si nota una moderata riduzione degli elementi nervosi e alterazioni alle cell. ganglionari; predomina bensì lo stato cromofilo che viene considerato come un'alterazione artificiale, ma non sono rare le forme acute, gravi e le croniche. In nessun punto si arriva alla formazione di focolai di disintegrazione. Non si riscontra nessun fatto flogistico tranne una modesta infiltrazione parvicellulare dell'avventizia in qualche vaso al ponte. Merita uno speciale rilievo la relativa scarsità dei prodotti di disfacimento, dovuta evidentemente all'andamento lentissimo del processo morboso. Delle alterazioni negli altri organi va notata la cirrosi epatica, la riduzione dell'apparato follicolare con iperplasia fibrosa alle ovaie e la lieve degenerazione colloide della tiroide.

Il caso si presta a varie considerazioni di carattere clinico ed anatomopatologico.

È inutile tracciare i criteri clinici differenziali di fronte ad altre malattie perchè la sintomatologia tanto caratteristica non lasciava che un dubbio: se si trattasse di ps. o di m. di W. Ma la diagnosi differenziale tra questi due tipi incontrava difficoltà insormontabili; la prevalenza e l'ampiezza dei mov. involontari deponeva bensì per la ps., ma le alterazioni psichiche erano poco pronunciate, mancavano attacchi apo- o epilettiformi e specialmente la pigmentazione corneale; cionondimeno il reperto anatomico corrispose pienamente al quadro descritto dall'Alzheimer. Resterebbe dunque confermato anche dal mio caso che fra i criteri clinici differenziali tra i due tipi spetti il primo posto (quando manchi la pigmentazione corneale) all'ampiezza e preminenza dei mov. involontari sulla rigidità.

L'inizio della malattia successivamente ad un forte spavento, congiunto nel caso nostro a lievissimo trauma, si trova registrato anche in qualche altra pubblicazione (p. es. Lisi (9), Kastan (20)); ma data la natura organica della ps. non vi può essere che un nesso fortuito. Siccome le più piccole emozioni aumentano in modo vivissimo i mov. involontari esaltandoli quasi fino al parossismo come abbiamo visto nel caso nostro, si può ammettere senz'altro che uno spavento metta per la prima volta in piena evidenza gli ampi tremori, trascurati fino allora per la loro esiguità.

In quanto al carattere dei mov. involontari e della rigidità d'ordine extrapiramidale, di cui si occuparono lo Strümpell (40) e da ultimo fra altri Geristmann e Schilder (14), mi richiamo alla descrizione dettagliata data più in alto, non avendo fatto altre indagini in quella direzione. Un accenno speciale meritano le scosse nistagmoidi allo sguardo verso l'alto perchè il nistagmo era stato citato fra i criteri diagnostici differenziali a favore della sclerosi disseminata; ma già in qualche altra osservazione lo si era riscontrato (Ciarla) (7), mentre Stöcker (37) aveva notato d'altro canto la lentezza e scarsa ampiezza dei mov. oculari.

La sospensione dei mestrui fin dall'inizio della malattia ricordata anche da vari altri autori (p. es. Wilson (48), Rossi (27), Strümpell (41), Boenheim (5) unitamente alla cirrosi epatica dimostra quali profonde alterazioni generali accompagnino il processo cerebrale rendendo per ora così difficili le ricerche intorno alla patogenesi della ps. e del m. di W. Sono state emesse varie ipotesi sulla correlazione tra il processo nei centri nervosi e le alterazioni viscerali, ma nulla di preciso è stato finora accertato. All'amenorrea fa riscontro nel caso nostro nel quadro anatomo-patologico l'iperplasia fibrosa alle ovaie con riduzione dell'apparato follicolare. Una diminuzione dei follicoli alle ovaie venne constatata pure da Kubitz-Stämmler (21) in un caso di ps. con pigmentazione corneale e Yokohama-Fischer (50) notarono nel caso Schütte (32) la consistenza molto dura delle ovaie grosse come un fagiolo. L'alterato ricambio si tradì nel caso nostro (come già altre volte) con la glicosuria, mentre resta incerta l'interpretazione della minima albuminuria terminale. Qui sia detto incidentalmente che per Dresel e Lewy (11) l'eliminazione dello zucchero nel diabete verrebbe regolata dal *globus pallidus,* perchè nei soggetti morti in coma diabetico si troverebbe un focolaio circoscritto in quella regione. Se questo reperto dovesse essere ulteriormente confermato, si dovrebbe considerare sotto un punto di vista del tutto nuovo la glicosuria nella ps. e nel m. di W. L'insufficienza epatica potè venire dimostrata nel caso nostro *intra vitam* con la levulosuria alimentare ed alla sezione si trovò la cirrosi epatica propria alla ps. ed al m. di W. Solo di sfuggita accennerò alle ipotesi emesse sulla patogenesi del processo epatico che alcuni autori (Schmincke (30)) ritengono sia di data relativamente recente; altri (Westphalo (46, 47), Schneider (31) tendono a riportarlo a perturbamenti avvenuti nella primissima infanzia o nella vita embrionale; il Kastan (20) lo imputa ad un abbozzo embrionale difettoso ed il Rumpel (cit. Kastan) a lesioni primarie determinate da lue congenita. Su quest'ultimo punto noi possiamo essere espliciti escludendo per il caso nostro ogni fattore luetico; la Wa nel sangue negativa, la mancanza di linfocitosi nel liquor, il reperto istopatologico agli organi viscerali ed al sistema nervoso centrale ci autorizzano a questa affermazione. Ricordando le alterazioni viscerali registrate nella letteratura che accompagnano la ps. ed il m. di W. merita di essere rilevato come alle volte anche nei malati di sesso maschile si sia riscontrata un'ipoplasia al genitale p. e. nel caso Economo (12) e nel caso Thomalla (42) (descritto come spasmo da torsione, ma classificato ora da molti come m. di W.). Nelle altre ghiandole non furono trovate generalmente delle alterazioni tranne una lieve degenerazione colloide della tiroide, reperibile anche nel caso nostro. L'Oppenheim (26) riscontrò una volta in una malata di ps. con pigmentazione corneale disfacimento delle surrenali col metodo di Abderhalden, ma la donna si trovava in stato di gravidanza; il Lhermitte (22) notò una volta sclerosi del pancreas con focolai necrotici. Qui mi limiterò ad accennare ai focolai d'infiltrazione parvicellulare riscontrati nel mio caso nei setti connettivali della corticale delle capsole surrenali.

Se passiamo ora alle considerazioni d'ordine istopatologico concernenti il sistema nervoso centrale suggeriteci dal caso nostro, dobbiamo indicarne an-

zitutto la grandissima rassomiglianza — che nei punti cardinali arriva al l'identità — con quello classico di Hösslin-Alzheimer (1); se mai il nostro caso rappresenta il tipo ps. in modo ancora più puro, perchè nell'osservazione dell'autore tedesco vi era una cointeressenza dei fasci piramidali al processo morboso che clinicamente si era tradita col fen. di Babinski, ciò che aveva reso allora difficile la diagnosi clinica differenziale di fronte alla sclerosi disseminata. Ci sono nei due casi delle differenze circa l'intensità delle alterazioni patologiche nelle varie localizzazioni, ma la loro qualità è identica. Nel caso Westphal (46) del tipo ps. mancavano invece le grandi cell. giganti (forse perchè la malata venne a morte dopo soli 2 1/2 anni di malattia e le ricerche vennero fatte su materiale fissato in formalina).

Una particolarità del mio caso che non ho visto descritta in altri casi di ps. o di m. di W. (per quanto mi siano state accessibili le relative pubblicazioni) è data dalla presenza di stellette gliari e di un singolo noduletto gliare più grosso nella sost. bianca del mid. allungato e spinale. Le stellette gliari si possono riscontrare in varie malattie e non soltanto in relazione con processi distruttivi del sistema nervoso, ma anche per effetto di una proliferazione gliare di carattere indipendente (Spielmeyer (36). Nel caso nostro le stellette sono l'espressione di una proliferazione neuroglica essenziale e primaria (al pari delle forme nucleari bizzarre e delle cell. giganti), perchè nella loro prossimità mancava ogni processo degenerativo o distruttivo agli elementi nervosi, e non si notavano sostanze di disfacimento nè alterazioni agli elementi mesodermici. Un significato ben diverso hanno le stellette gliari nei casi recentemente descritti dal Jakob (18) sotto il nome di ps. spastica che è forse legata da una lontana parentela alla ps. pura, formandovi — se mai — un sottogruppo particolare; quell'autore ha cercato di raggruppare, valendosi pure di uno studio del Crentzfeld (8), alcuni casi che offrivano una sindrome particolare (disturbi motori di carattere spastico-atassico con bradifasia e disartria, alle volte Romberg e nistagmo, assenza dei rifl. addominali, disturbi psichici; da ultimo mov. atetoidi ed attacchi epilettiformi) cui corrispondeva un reperto anatomico caratteristico, sotto il nome di ps. spastica perchè oltre a gravi alterazioni diffuse al tessuto nervoso si notava un'affezione quasi sistematica dei centri e delle vie piramidali ed extrapiramidali; mancavano gli elementi gliari giganti e bizzarri del tipo Alzheimer, mentre si scorgevano molte rosette e stellette gliari quali formazioni plasmatiche reattive, destinate allo smontamento ed alla sostituzione degli elementi nervosi distrutti.

Le cell. gliari giganti tipo Alzheimer sono state fatte oggetto di accurati studi da parte di eminenti patologhi del sistema nervoso senza che si fosse venuti finora ad un accordo soddisfacente circa la loro genesi e la loro essenza. Per la loro grande rassomiglianza con le formazioni analoghe nei gliomi magnicellulari e nella sclerosi tuberosa, il Bielschowsky (2) credette di scorgere nella ps. una tendenza alla proliferazione blastomatosa degli elementi gliari (*geschwulstmässiger Einschlag*); lo Spielmeyer (35) attribuì invece la comparsa di quegli elementi ad un processo degenerativo, data la loro tendenza al disfacimento rapido e la concomitanza di processi distruttivi di carattere degenerativo alle cell. nervose. Va rilevato ancora che il Jakob (19) riscontrò

gli elementi gliari in questione assieme a diffuse gravissime lesioni distruttive del tessuto nervoso in un caso di catatonia tardiva che clinicamente non lasciava presupporre alcuna affinità con la ps., notando anche (in analogia colla nostra osservazione) una rosetta gliare ricca di elementi cellulari nel nucleo del facciale; associandosi completamente alle vedute di Spielmeyer, Jakob insistette sull'incapacità della glia di sviluppare un forte plasma ravvisando in ciò una particolarità importantissima delle alterazioni gliari nel suo caso. La produzione lussureggiante degli elementi gliari in rapporto alle limitate alterazioni necrobiotiche del tessuto nervoso dimostra nel caso nostro una volta ancora che la proliferazione della neuroglia non avviene secondariamente in seguito a lesioni distruttive del tessuto parenchimatoso, ma che costituisce un fatto primario, essenziale e di importanza cardinale nel processo patologico.

In quanto alle alterazioni riscontrate agli elementi nervosi ritengo di dover accennare al fatto che nel *putamen* le piccole cellule avevano conservato pressochè la loro configurazione normale, mentre le grandi erano tutte notevolmente alterate. Qua e là erano scomparse indubbiamente anche le cell. piccole, ma le grandi erano addirittura rarissime ovunque. Sebbene il Bielschowsky (3) abbia messo in evidenza la straordinaria labilità dei grandi elementi cellulari nel *putamen* che nelle più svariate malattie andrebbero incontro ad un processo necrobiotico per opera della cachessia premortale, pure non vorrei trascurare il mio reperto di fronte alla teoria del Hunt sul sistema pallidale di cui farebbero parte pure le grandi cellule del *putamen*, ricordando però che nel caso nostro prevalevano clinicamente i movimenti involontari, mentre le lesioni del *pallidum* dovrebbero dare anzitutto rigidità; ma conviene aggiungere che nella nostra osservazione il gl. *pallidus* era soltanto alterato e non del tutto leso, e che *sub finem* si ebbe realmente una modesta rigidità generale.

I concrementi calcarei riscontrati nelle pareti vasali ed anche liberi nel tessuto dello striato nel caso nostro, sono stati osservati da vari autori in cervelli che non presentavano alcun segno di arteriosclerosi ed in individui che non avevano manifestato alcun fatto clinico riferibile a lesioni dello striato; con particolare frequenza furono trovate simili formazioni in persone morte per avvelenamento col gas illuminante (Haenel) (16).

La genesi delle sferule e dei conglomerati calcarei è oscura; il Bielschowsky (3) avanzò l'ipotesi che si trattasse di precipitati provenienti dagli umori dei tessuti, che dapprima rivestissero la qualità di semplici corpi amiloidi per impregnarsi poi con sali di calcio. Nel caso nostro mancavano gli elementi nervosi in prossimità dei conglomerati calcarei liberi, mentre ivi abbondavano relativamente le sostanze di disfacimento, sicchè conviene stabilire un nesso fra le formazioni calcaree libere ed i processi distruttivi al tessuto parenchimatoso.

Lo Spielmeyer (35) trovò in vari casi aumento notevolissimo dei vasi dovuto a neoproduzione, con proliferazione delle reti mesenchimali e dei ponti intervasali; io non ho trattato i pezzi con la colorazione usata dallo Spielmeyer e non posso quindi esprimermi in merito. I vasi non presentavano nel mio caso alterazioni flogistiche e soltanto singoli vasi al ponte portavano una lieve in-

filtrazione parvicellulare. Ai vasi dei nuclei grigi situati sotto il pavimento del quarto ventricolo si notò una strana formazione per cui le pareti vasali erano incrostate con piccole sferule che non davano nè la reazione dei corpuscoli amiloidi nè di quelli calcarei (*). Io non saprei dire con precisione quale significato debba attribuirsi a questo fatto ed accennerò per analogia alle osservazioni fatte dallo Ziveri (51) e dal Perusini (cit. Ziveri) in processi patologici di carattere del tutto diverso; lo Ziveri ritenne trattarsi di corpuscoli somiglianti agli amiloidi, ma di diversa costituzione. Per noi acquista uno speciale interesse l'osservazione pubblicata recentemente dall'Economo e Schilder (13) di un malato affetto da rigidità tonica nel presenio alla cui sezione si riscontrò un'epatite interstiziale, ed all'esame istologico del cervello gravi alterazioni con proliferazione gliare di carattere infiltrativo alle porzioni basali dello striato, ai territori contigui ed al cervelletto; in un caso analogo il Woerkom (49) aveva notato anche forme gliari ricordanti quelle del tipo Alzheimer. Orbene. nel caso Economo-Schilder che gli autori vogliono giustamente veder staccato dalla ps. nonostante la comunanza di vari tratti, si trovavano nelle pareti vasali del gl. *pallidus* sferule che per la loro disposizione e morfologia ricordano il reperto rilevato nel mio caso; alcune davano col metodo Marchi la reazione tipica per i grassi e quegli autori convennero perciò che si trattasse di prodotti di disfacimento.

Non posso dire se nel mio caso singole parti dello striato siano state colpite in grado maggiore dal processo morboso in confronto ad altre; ho prelevato i blocchetti da varie zone ed ovunque le alterazioni erano pressochè uguali; ma non ho praticato tagli regolari attraverso lo striato intero, ciò che sarebbe stato necessario per poter rispondere al quesito suesposto. Alcuni autori hanno tentato di stabilire delle relazioni tra le varie porzioni del lenticolare e singoli funzioni o parti del corpo, p. e. il Mingazzini (25) (paresi dissociata o totale del lato opposto alla lesione del segmento medio del n. lenticolare, congiunta a disastria, quando era offesa la porzione media del *putamen* del lato sinistro), nonchè i Vogt (44) i quali ritengono che la muscolatura del capo e l'articolazione della parola stiano in relazione colla porzione orale, le estremità colla porzione caudale dello striato. Il nostro caso non è atto a portare alcun contributo in rapporto a questa tesi.

Sebbene l'osservazione da me pubblicata rappresenti la ps. nella forma pura e schietta, sento di dovermi associare a quegli autori che non la separano nettamente dal m. di W., ma ravvisano nelle due forme soltanto i due tipi estremi della stessa entità nosologica, riuniti da un'infinita serie di forme di passaggio. Ed invero negli ultimi anni si è fatta strada sempre più la convinzione che il fattore essenziale delle forme morbose in discussione sia da ricercarsi nell'anomalo abbozzo del germe per cui si deve annoverarle fra le eredodegenerazioni (Bielschowsky) (4), dove le forme di passaggio sono frequentissime e la possibilità delle più svariate combinazioni dei singoli fatti istopatologici e localizzatori costituisce un elemento caratteristico.

(*) La reazione negativa per il calcio non ha un valore assoluto essendo stati i blocchetti dapprima in formalina! (WEISMANN. Ueber Verkalkg. im Gehirn. Monatsch. f. Psych. L. 1921).

DOTT. G. SAIZ
CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLA PSEUDOSCLEROSI

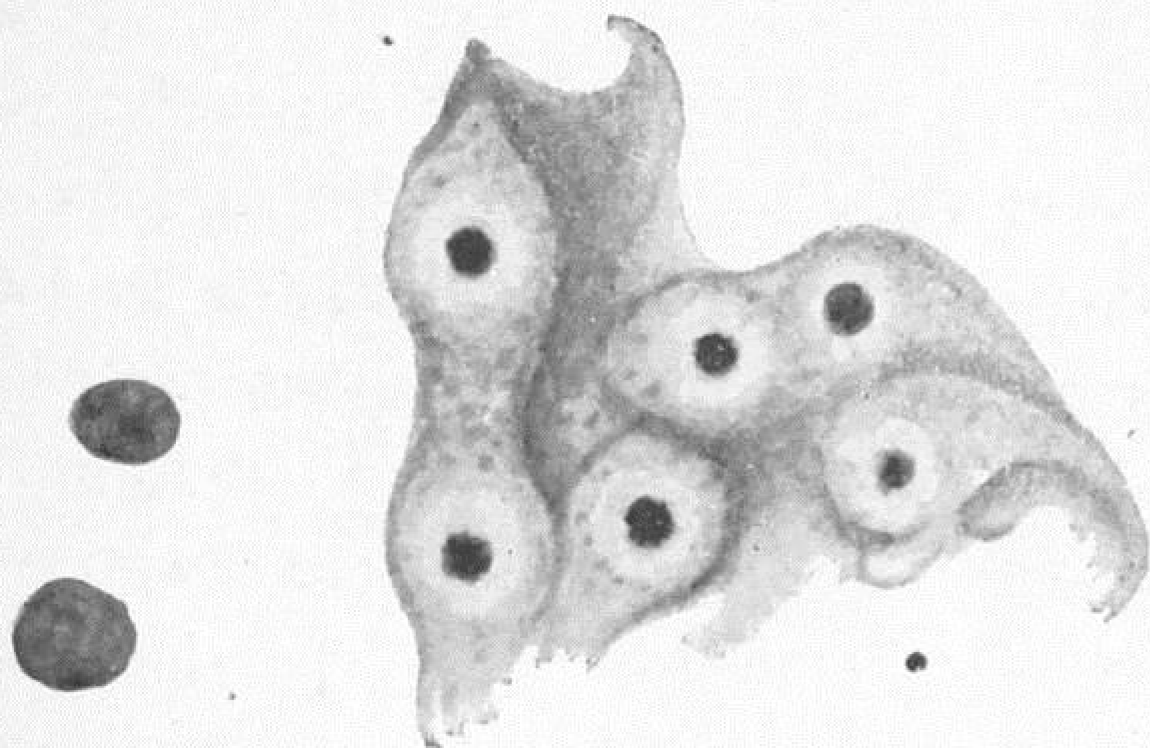


Fig. N. 1

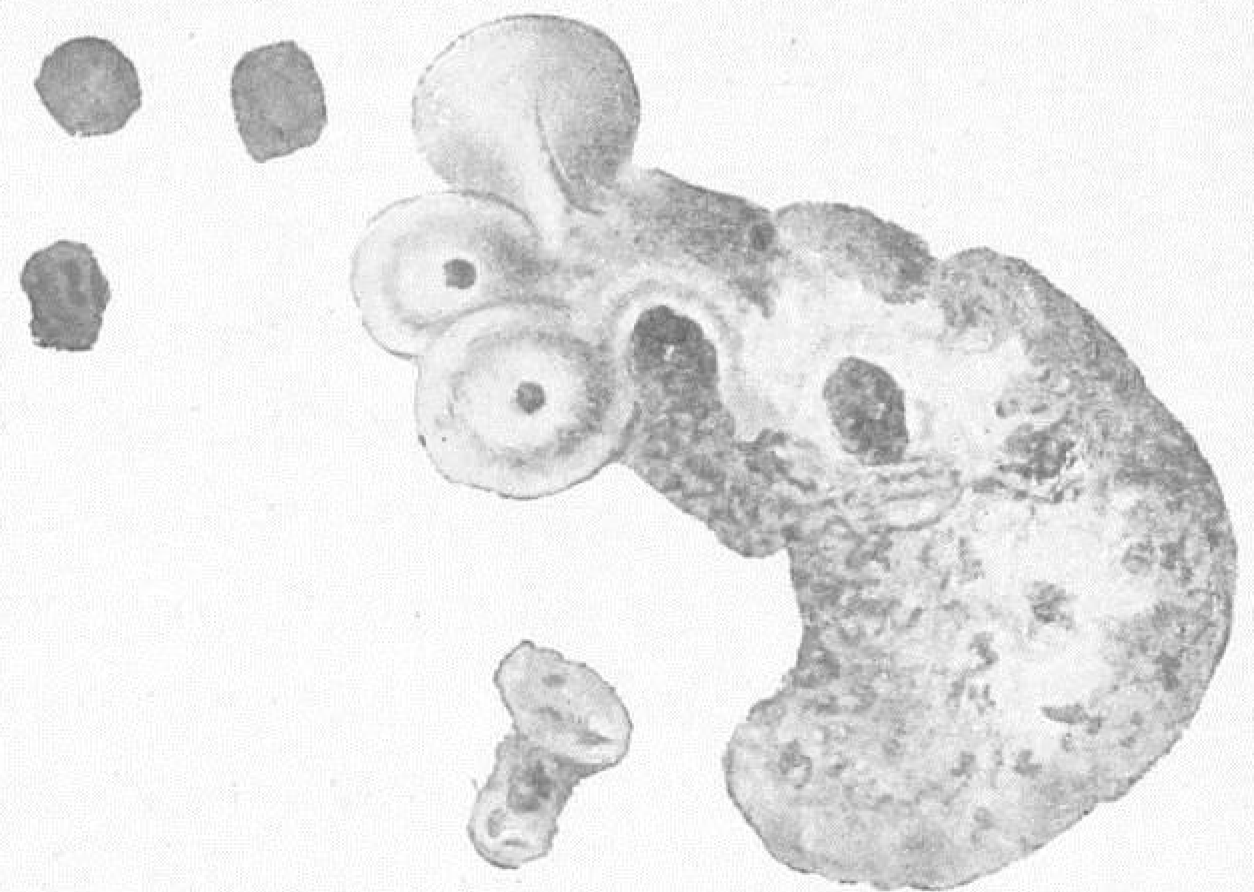


Fig. N. 2

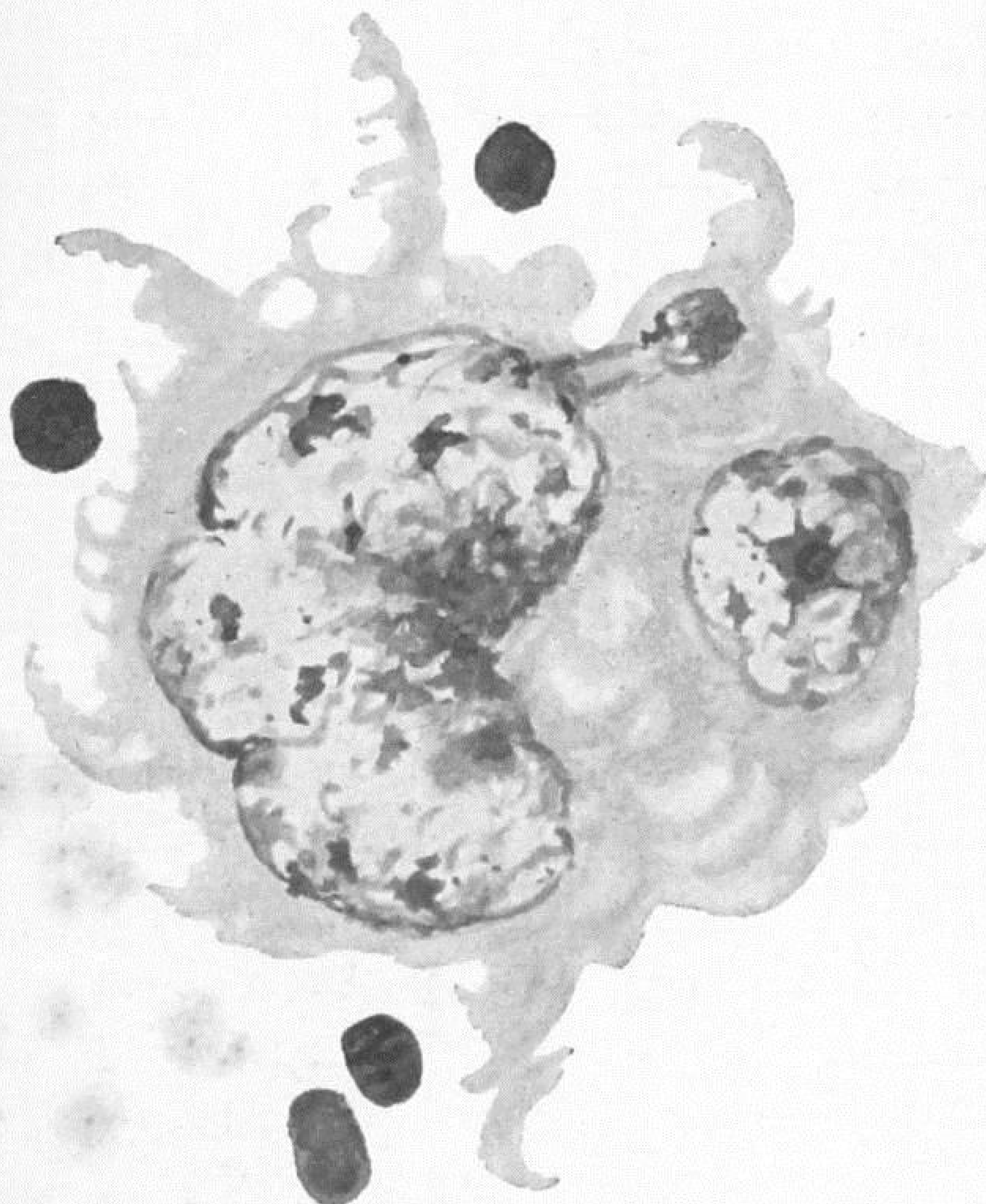


Fig. N. 3

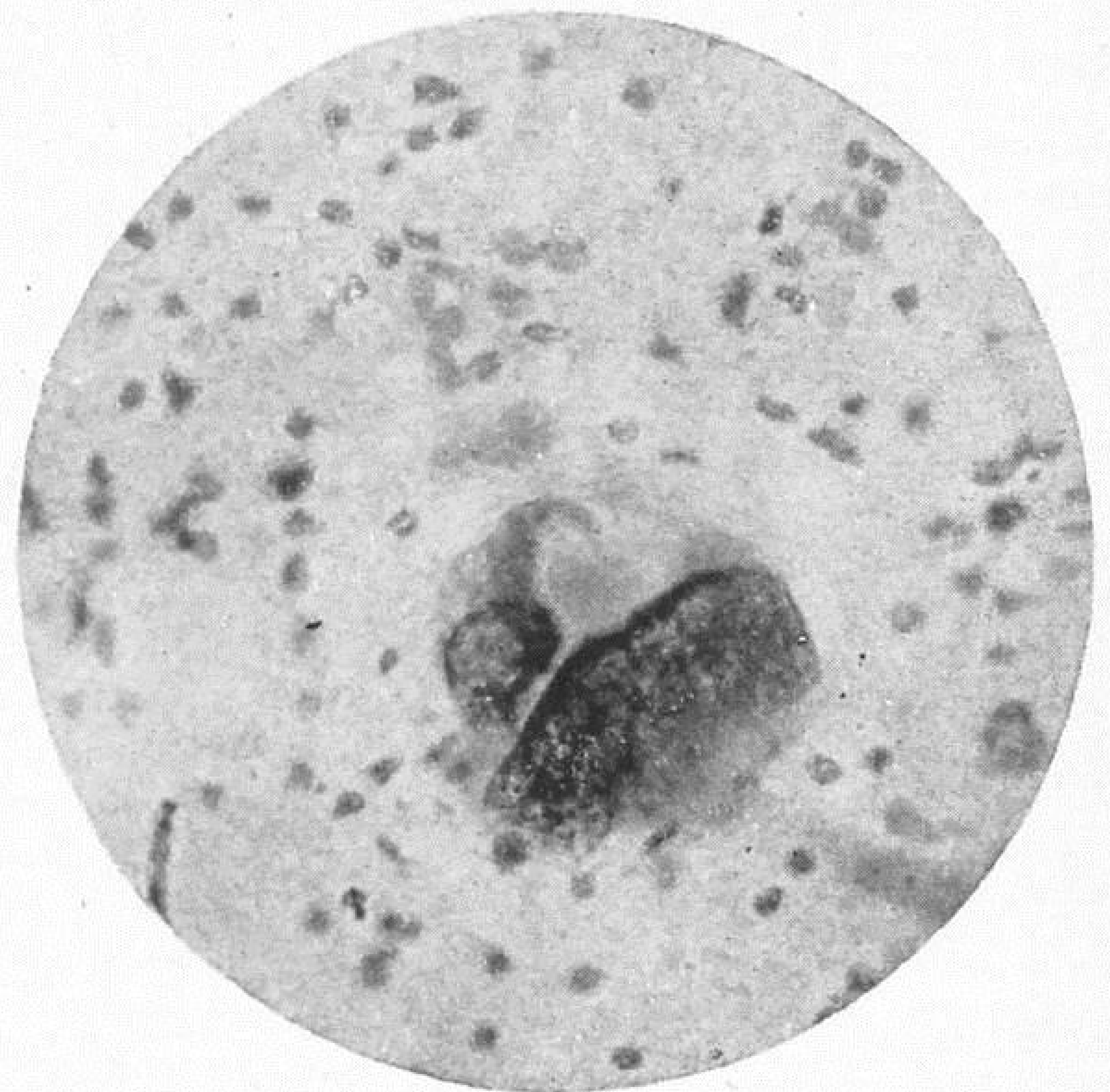


Fig. N. 4



Fig. N. 5

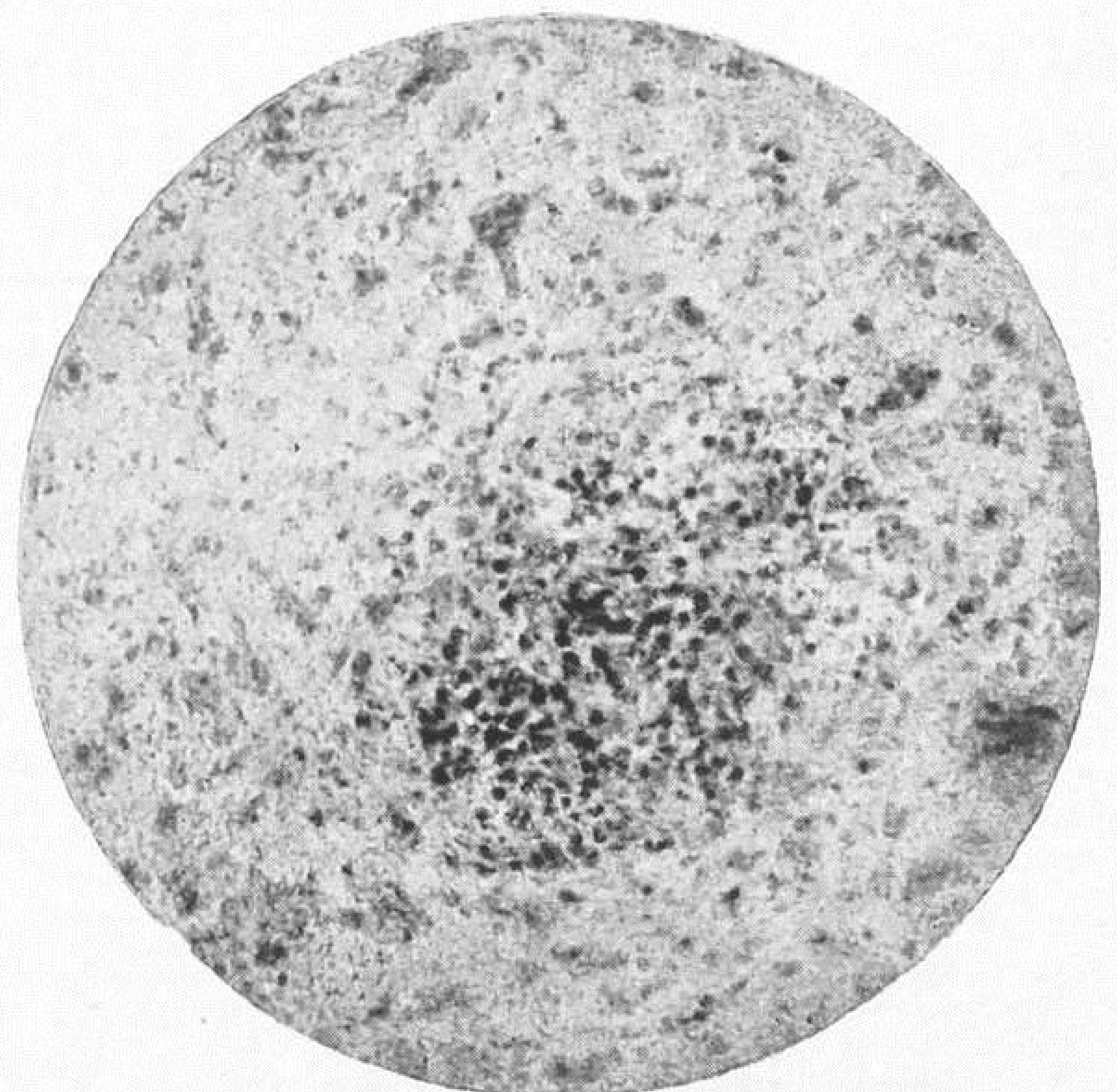
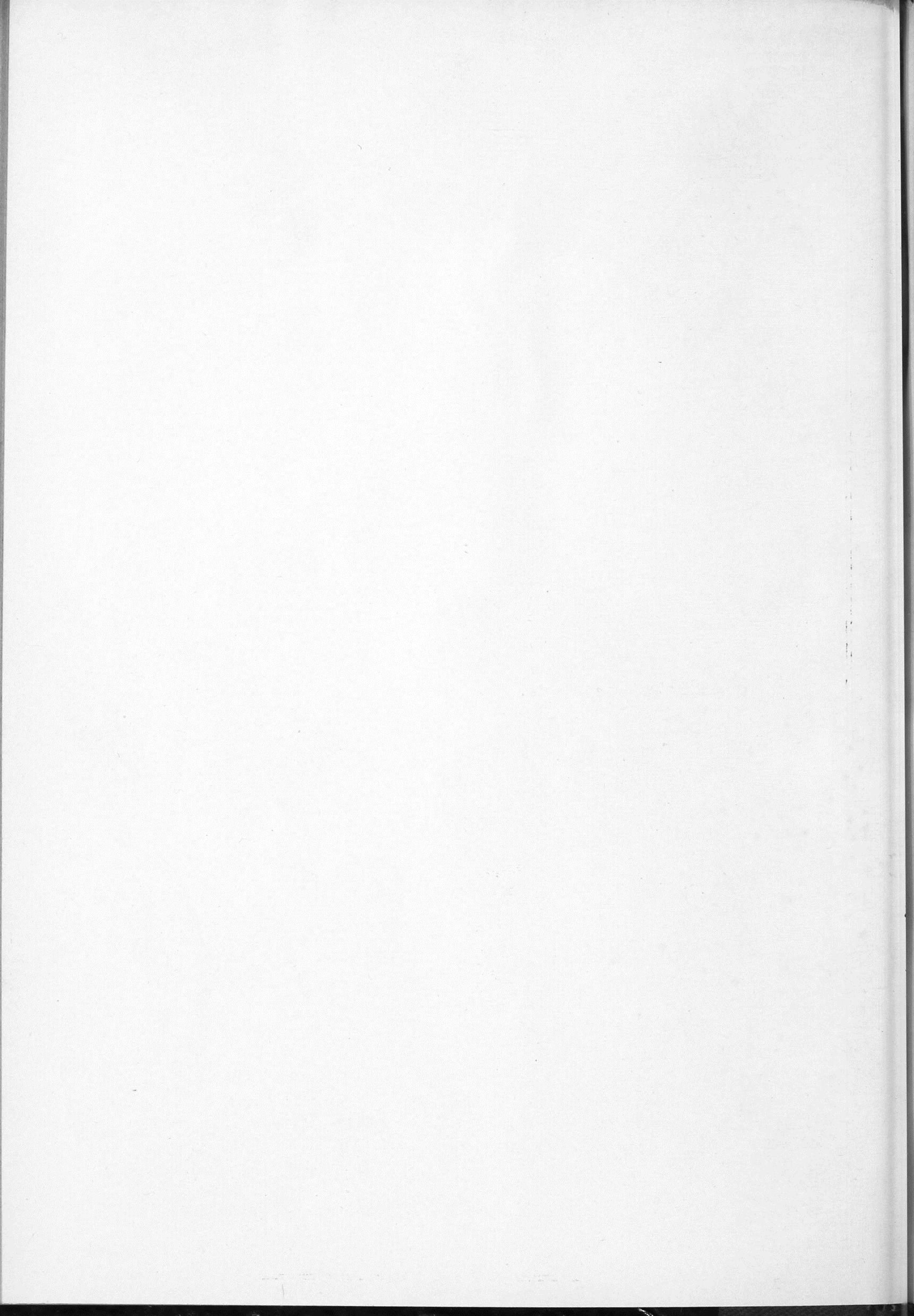


Fig. N. 6

TIPOGRAFIA MODERNA TRIESTE.



RIASSUNTO.

Si riporta la storia di una malata affetta da pseudosclerosi con amenorrea e levulosuria alimentare. Alla sezione si trovò una lievissima atrofia del cervello senza lacune di disintegrazione allo striato, cirrosi epatica, riduzione dell'apparato follicolare delle ovaie con iperplasia fibrosa. All'esame istologico la nota predominante era data dalla proliferazione neuroglica primaria ed essenziale, pronunciatissima allo striato, ma rilevabile anche in altre parti grigie dell'encefalo: aumento delle gliacellule, comparsa di nuclei grandi, di forma bizzarra e di cellule giganti tipo Alzheimer. Nella sostanza bianca del midollo allungato e spinale si scorgevano stellette gliari ed un singolo noduletto più grosso. Le cellule nervose avevano subìto una moderata riduzione ed erano diffusamente alterate. Sebbene la pseudosclerosi si presenti qui nella forma più netta, pure non conviene disconoscere che attraverso varie forme di passaggio essa formi col morbo di Wilson un'unica entità nosologica.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

FIG. 1. — Cellula gliare gigante col nucleo moltilobato e bitorzoluto sì da sembrare un ammasso di nuclei con vari nucleoli. Col. toluidina.

FIG. 2. — Nucleo gliare gigante, moltilobato, con più nucleoli e abbondantissimi granuli di cromatina; in prossimità, oltre a comuni cell. gliari, un nucleo gliare più grande, foggiato a fungo. Col. tionina.

FIG. 3. — Cell. gliare gigante con due nuclei ricchi di granuli cromatinici nella caps. esterna; in prossimità alcune gliacellule di forma e grandezza ordinaria. Col. toluidina.

FIG. 4. — Cell. gliare gigante con due grandissimi nuclei nel N. dentatus. Microfotografia; oc. pr. 4, obb. apocr. 4 mm. *Zeiss*, dist. 55 cm. Col. toluidina.

FIG. 5. — Stelletta gliare nel cordone ant. del mid. cervicale. Col. toluidina.

FIG 6. — Nodulo costituito da elementi gliari tra il N. ambiguus ed il N. lateralis. Microfotografia; oc. pr. 2, obb. apocr. 4 mm. *Zeiss*, dist. 55 cm. Col. tionina.

Le figure 1, 2, 3, 5, vennero eseguite su disegni del sig. *Menegazzi*.

BIBLIOGRAFIA.

1) ALZHEIMER-HÖSSLIN. *Ein Beitrag zur Klin. u. path. Anat. der Pseudoskl.* Zeitsch. f. die ges. Neur. VIII, 1911.

2) BIELSCHOWSKY u. FREUND. *Ueber Veränderungen d. Striatums bei tuber. Sklerose.* Journ. f. Psych. u. Neur., XXIV, 1918.

3) BIELSCHOWSKY. *Einige Bemerkungen zur nom. u. path. Histologie des Schweif. u. Linsenk.* Journal f. Psych., XXV, 1919.

4) ID. *Entwurf eines Systems der Heredodeg. des CNS.* Journal f. Psych., XXIV, 1918.

5) BOENHEIM. *Beitrag zur Kenntnis der Ps. Zeitschr. f. die ges. Neur.* LX, 1920.

6) BOSTROEM. *Ueber eine enterotoxische gleichartige Affektion der Leber u. d. Gehirns.* Fortschritte der Medizin, 1914.

7) CIARLA. *Sopra un caso di deg. pr. dei n. lenticolari.* Riv. it. di neurop., ps. ed el., IX, 1916.

8) CREUTZFELD. *Ueber eine eigenartige herdf. Erkr. des CNS.* Zeitschr. f. die ges. Neur., LVII, 1920.

9) DE LISI. *Sulla deg. lentic. progr.* Riv. di pat. nerv. e ment., XIX, 1914.

10) DEUTSCH. *Ein Fall sym. Erw. im Streifenh. u. im Linsenkern.* Jahrb. f. Psy., XXXVII. 1917.

11) DRESEL u. LEWY. *Die cerebralen Ver. beim Diab. mellitus.* (Discussione). Münchener med. W., 1921.

12) ECONOMO. *Wilsons Krankh. u. d. syndrôme du corps strié.* Zeitsch. f. die ges. Neur., XLIII, 1918.

13) ECONOMO u. SCHILDER. *Eine der Ps. nahestelende Erkr. im Praesenium.* Zeitsch. f. die ges. Neur., LV, 1920.
14) GERSTMANN u. SCHILDER. *Zur Kenntnis der Bew. stòr. bei Ps.* Zeitsch. f. die ges Neur., LVIII, 1920.
15) GIANNULI. *La fisiopatologia del talamo e del c. striato e l'emiiperidrosi.* Riv. sp. di fr., LVI, 1921.
16) HAENEL. *Zur Klin. der extrapyr.* Beweg. störung. Neur. C. blat., 1920.
17) R. HUNT. *Atrophie progr. du gl. pallidus.* Brain XL (dalla Revue Neur., 1919).
18) JAKOB. *Ueber eigenart. Erkr. des CNS (spast. Ps.).* Zeitsch. f. die ges. Neur., LXIV, 1921.
19) ID. *Ueber einen cigenart. Kr. prozess des CNS bei einer chron. Psychose mit. kat. Sym.* Zeitsch. f. die ges. Neur., LXVI, 1921.
20) KASTAN. *Beitrag zur Kenntnis der mit Erhöhung der Rig. der Musk. einhergehend. erw. Kr. des NS.* Arch. f. Psy., LX, 1919.
21) KUBITZ-STÄMMLER. *Ueber die Leber ver. bei Ps. Ziegler's Beitr.* Zur path. Anat., LX, 1914.
22) LHERMITTE. *L'hépatite fam. juv.* Sem. méd., 1912.
23) ID. (dal Policlinico, 1921). *Le sindrome anat.-cliniche del corpo striato.* Annales de Médecine, 1920.
24) MAAS. *Kl. anat. Beitrag zur Kenntnis syst. Linsen. deg.* Neur. C. blatt., 1918.
25) MINGAZZINI. *Anatomia clinica dei centri nerv.* II ed., 1913.
26) OPPENHEIM. *Zur Ps.* Neur. Centr. blatt., 1914.
27) ROSSI. *Un caso di m. del W.* Riv. it. di neur., ps. ed el., IX, 1916.
28) SARBO. *Ein Fall von diagn. Encephalitis d. Linsenk.* Neur. C. blatt., 1920.
29) van der SCHEER u. STUURMAN. *Beitrag zur Kenntnis der Path. des Corp. striatum.* Zeitsch. f. die ges. Neur., XXX, 1915.
30) SCHMINCKE. *Leberbefund bei Wils. Kr.* Zeitsch. f. die ges. Neur., LVII, 1920.
31) SCHNEIDER. *Torsionsspasmus, ein Sympt. Kompl. der mit Leber cirrh. verb. pr. Lent. deg.* Zeitsch. f. die ges. Neur., LIII, 1920.
32) SCHÜTTE. *Ein Fall von gleichz. Erkr. d. Geh. u. d. Leber.* Arch. f. Psych., LI, 1913.
33) SOUQUES. R. N. 1921, n. 6.
34) ID. *Des fonctions du c. strié a propos d'un cas de mal. de Wilson.* R. N. 1920.
35) SPIELMEYER. *Die histopath. Zusammengehörigkeit der Wils. Kr. und der Ps.* Zeitsch. f. die ges. Neur., LVII, 1920.
36) ID. *Die zentr. Ver. beim Fleckfieber,* ecc. Zeitsch. f. die ges. Neur., XLVII, 1919.
37) STÖCHER. *Ein Fall v. fortschr. Lent. deg.* Zeitsch. f. die ges. Neur., XV, 1913.
38) ID. *Anat. Bef. bei cinem Fall von Wils. Kr.* Zeitsch f. die ges. Neur., XXV, 1914.
39) STRÜMPELL. *Ueber Ps.* Neur. C. blatt., 1913.
40) ID. *Die myostat. Innerv. u. ihre Störungen.* Neur. C. blatt., 1920.
41) ID. *Zur Kenntnis der Ps. Wils. Kr. u. verw. Zustände.* D. Zeitsch. f. Nerv., LIV (dal Neur. C. blatt., 1916).
42) THOMALLA. *Ein Fall von Torsionssp. mit. Sekt. bef.* Zeitsch. f. die ges. Neur., XLI, 1918.
43) TRETIAKOFF et BREMER. *Encéfalite let. avec syndr. park. et catat.* R. N. 1920.
44) VOGT. *Erster Versuch einer path. an. Einteilung str. Mot. störungen.* Journal f. Psych. u. N., XXIV, 1918.
45) ID. *Zur Lehre der Er. d. striären Syst.* Journal f. Psy., XXV, Erg. heft 3, 1920.
46) WESTPHAL. *Beitrag zur Lehre von der Ps.* Arch. f. Psych., LI, 1913.
47) ID. *Ueber doppels. Athetose u. verw. Kr. Zust.* Arch. f. Psych., LX, 1919.
48) WILSON. *Progr. lentic. Degeneration.* Lew. Handb. d. Neurologie, V, 1914.
49) WOERKOM. *La cirrh. hépat. avec alter. dans les c. nerveux.* N. Icon. de la Salp., XXVII (dalla R. N., 1916).
50) YOKOHAMA-FISCHER. *Ueber eine ecigenart. Form v. Knot. Hyperpl. d. Leber,* ecc. Virchow's Arch., CCXI, 1913.
51) ZIVERI. *Su di un caso di dem. presbiofrenica.* Riv. di pat. nerv. e ment., XVIII, 1913.

II.

R. UNIVERSITÀ DI SIENA.

CLINICA MEDICA GENERALE
Prof. V. PATELLA.

CLINICA NEUROPATOLOGICA
Prof. O. FRAGNITO.

Reperto anatomo-patologico in un caso di encefalite epidemica cronica

per i dottori S. D'ANTONA, aiuto della Clinica Neuropatologica
e R. VEGNI, assistente della Clinica Medica (1).

L'esperienza di questi ultimi due anni ha dimostrato che la encefalite epidemica è una malattia temibile non solo per i pericoli immediati ai quali espone la vita degli individui che ne sono colpiti, ma anche per le conseguenze non indifferenti che determina nei soggetti che sopravvivono alla infezione.

È ormai un fatto notorio, che dei malati di encefalite che sfuggono all'esito letale, solo una percentuale bassissima, calcolata intorno al 5 %, torna, entro tempo relativamente breve, in condizioni di salute più o meno perfetta: la gran maggioranza degli altri risente invece a lungo gli effetti della infezione contratta. Nei casi più benigni si tratta di stati di profondo esaurimento, con gravi turbe cenestesiche, senso di grave spossatezza, malessere indefinito, insonnia tenace, ipereccitabilità, tendenze malinconiche ed ipocondriache; ma, più spesso, ci troviamo di fronte a fenomeni organici ben definiti, talora semplici (paresi, specialmente dei nervi cranici, spasmi, cloni, ecc.), talora combinati in modo da costituire sindromi abbastanza complesse.

Tra queste sindromi post-encefalitiche, una che è tra le più frequenti e che ha destato il massimo interesse, è quella che realizza molti dei caratteri del morbo di Parkinson: la rigidità muscolare, l'atteggiamento caratteristico del tronco e degli arti superiori, l'amimia, la perdita degli automatismi e talvolta anche il tremore o altra forma di eccitamento motorio.

È una sindrome a risoluzione lentissima, quando non assuma un andamento progressivo, in modo da destare il sospetto di un vero processo cronico.

Economo descrisse nel 1920 uno di questi casi ad andamento cronico, facendo rilevare che a quell'epoca il suo, insieme a due altri resi noti da Ascoli, fosse l'unico caso registrato dalla letteratura. Ma, da quell'epoca, la letteratura sull'argomento si è molto arricchita e numerose ed interessanti osservazioni cliniche sono state pubblicate in Italia da Paleani, Medea, Gasbarrini e Sala, Agostini ed altri.

Nonostante però il moltiplicarsi delle osservazioni cliniche, il significato di queste forme ad andamento cronico non è pur anco chiarito: alcuni parlano di postumi, altri di recidive, altri, infine, ed Economo fu tra i primi ad

(1) Le ricerche cliniche sono del dott. Vegni; le ricerche anatomo-patologiche sono state fatte in collaborazione; la redazione del lavoro è del dott. D'Antona.

accennare a questa ipotesi, pensano che possa trattarsi di un vero processo flogistico a decorso subacuto o cronico.

La ragione principale per cui non è ancora possibile formulare un giudizio più o meno fondato sulla posizione nosologica di queste forme di encefalite, deve ricercarsi nel fatto che i reperti anatomici fin'ora noti sono molto scarsi. A nostra conoscenza non ve ne sono che uno pubblicato da Economo ed uno da Tretiakoff e Bremer; un caso a decorso protratto per un paio di mesi è stato descritto in Italia da Gamna.

A questi possiamo aggiungere un caso di nostra osservazione, di cui ci è stato dato praticare l'autopsia e che illustreremo succintamente.

Storia clinica. — B. Alberto, di anni 54, da Sovicille (Siena), bracciante, ammesso in Clinica medica generale il 14 gennaio 1920.

Dati anamnestici familiari e personali negativi. Non fu dedito all'alcool, nè sembra che abbia contratto infezione luetica.

Il paziente non è in grado di fornire notizie sulla attuale malattia, per le quali dobbiamo accontentarci di quanto riferiscono i parenti. Questi dicono che alcuni giorni or sono furono avvertiti che il paziente, caduto ammalato a Firenze, avrebbe fatto ritorno in famiglia. Giuntovi avanti ieri riferì che da tre giorni avvertiva un intenso bisogno di dormire e senso di dolenzia agli arti inferiori.

Passò 24 h. in famiglia in uno stato permanente di sonnolenza, intercalata a tratti da vaneggiamenti, come in sogno.

Chiamato il medico, questi ne consigliò il ricovero immediato in Ospedale.

All'ingresso in Clinica, il paziente si presenta torpido, sonnolento. Fauci e congiuntive arrossate. L'esame dei visceri toracici ed addominali è negativo. Polso 96, regolare, teso, Temp. 39.2.

All'esame del sistema nervoso si nota: ipertonia diffusa del tronco e di tutti e quattro gli arti; leggiera accentuazione dei riflessi tendinei. Assenza del fenomeno di Babinski. Riflessi cutanei torpidi. Assente il Kernig. Pupille miotiche, simmetriche, rigide sia alla luce che all'accomodazione. Non si notano *deficit* della musculatura oculare estrinseca. Anche gli altri nervi cranici sono apparentemente integri. Parola lenta, monotona, voce afona.

Urina scarsa con traccie di albumina e presenza di acetone; assente glucosio.

Puntura lombare: liquido sotto pressione aumentata, limpido; albumina normale; notevole linfocitosi (pseudolinfocitosi di Patella); potere riducente notevole.

Esame batteriologico del sangue e del liquido cefalo-rachidiano: negativo. Prove siero-diagnostiche verso il tifo, paratifo A. e B., risultano negative. Reazione di Wassermann negativa.

Mentre durante il giorno il paziente è sonnolento, di notte cade in preda ad una notevole agitazione motoria ed a delirio a carattere professionale: al mattino rientra nello stato di sonnolenza.

Queste condizioni si mantengono invariate per 4-5 giorni durante i quali la temperatura decresce sino a tornare normale dal 20 gennaio. Contemporaneamente decresce il torpore mentale ma persiste la tendenza alla sonnolenza. Si fa evidente una ptosi palpebrale bilaterale. più accentuata a sinistra; persiste la miosi, con torpore dei riflessi, pure più accentuata a sinistra.

La rigidità muscolare, dopo un primo esame, momento in cui accenna a regredire, torna in seguito a farsi più accentuata. Senza che esistano veri fenomeni paretici, i movimenti del paziente sono lenti, impacciati.

Quando dopo una ventina di giorni è possibile levare dal letto il paziente, si nota che egli tiene il tronco ed il capo curvi in avanti, cammina a piccoli passi, con andatura rigida, malferma, con tendenza alla propulsione. Gli arti superiori non seguono il passo con le ritmiche oscillazioni abituali, ma pendono rigidi lungo il tronco e tendono ad incrociarsi sull'addome. Il paziente

presenta l'aspetto di un parkinsoniano autentico, solo che manca il caratteristico tremore.

Nei mesi successivi questi fenomeni si vanno lentamente accentuando; anche la fisonomia diventa rigida, inespressiva. Compaiono disturbi vasomotorii sotto forma di crisi di arrossamento della cute del viso e del torace.

Manca la scialorrea. La masticazione e la deglutizione si fanno lente, stentate; la parola lenta, voce afona.

Anche dal punto di vista mentale il paziente va peggiorando: diviene sempre più torpido, apatico, indifferente all'ambiente: presenta uno stato di euforia che contrasta con le sue reali condizioni. Risponde costantemente di sentirsi bene.

Nel settembre 1920 chiede di essere dimesso, ma dopo pochi giorni, incapace di qualsiasi attività nella vita pratica, chiede di essere riammesso all'Ospedale, dove passa il resto della vita sempre a letto, ridotto ad un automa senza volontà e senza iniziativa.

Nel mattino del 22 febbraio 1921, senza disturbi febbrili e senza alcun altro fenomeno che potesse farlo prevedere, viene trovato morto a letto.

Autopsia dopo 24 h.

Conformazione scheletrica regolare, forte dimagrimento: rigidità cadaverica parzialmente conservata. Aderenze un po' tenaci fra la dura meninge e la volta cranica, sopratutto lateralmente. Nulla di notevole nel seno longitudinale superiore: leggero ispessimento diffuso della dura meninge. Aracnoide diffusamente opacata, specialmente in corrispondenza delle parti anteriori e laterali; leggero aumento del liquido sottoracnoideo; non vi è però aumento di liquido intraventricolare.

La pia non è nè congesta nè in altro modo alterata. Alla base nessuna modificazione nè dell'aracnoide, nè della pia meninge.

Lievissime e incipienti alterazioni ateromasiche del tronco basilare. Separati i due emisferi si nota nel ventricolo laterale sinistro l'esistenza di un coagulo sanguigno che occupa completamente il corno occipitale del ventricolo stesso. Fatto un taglio attraverso la massa dell'emisfero e rimosso il coagulo si constata l'esistenza di un grosso focolaio apoplettico, che ha distrutto in parte il pulvinare; la parete del corno occipitale è tutta infiltrata da tessuto emorragico. Nel resto della massa cerebrale, sia dell'emisfero sinistro che del destro, non si nota alcuna alterazione visibile ad occhio nudo. Solo nel putamen, bilateralmente, si nota qualche piccola lacuna e qualche minuto focolaio, con i caratteri del rammollimento recente.

Altezza del diaframma 4° spazio d'ambo i lati.

Area cardiaca normale.

Aderenze pleurali diffuse bilaterali nelle parti inferiori e posteriori. A destra qualche aderenza anche verso l'apice.

Cuore di volume normale. Orifici ed apparati valvolari integri. Miocardio un po' pallido e facilmente lacerabile. Qualche incipiente placca ateromasica nell'aorta ascendente. Nei due polmoni non vi sono che fatti d'ipostasi e di leggero edema diffuso. Milza parzialmente aderente al diaframma, non aumentata di volume, a parenchima piuttosto molle, ma senza fatti morbosi evidenti.

Fegato di volume normale, leggero opacamento diffuso della capsula sulla faccia superiore del lobo destro. Parenchima lievemente diminuito di consistenza, presenta solo degni di una leggera stasi incipiente. Nulla di notevole nelle grandi vie biliari. Nulla di notevole macroscopicamente nelle capsule surrenali.

Reni di volume normale, la capsula si svolge facilmente. All'esame interno non si rilevano modificazioni degne di nota. Nulla pure di notevole nel canale digerente, negli organi genitali e nelle vie di deflusso orinario.

Diagnosi anatomica: Emorragia cerebrale con inondazione ventricolare; aracnoidite cerebrale.

Pezzetti delle singole regioni vengono fissati in alcool, in Zenker, in bicromato, in Gliabeize; il resto del cervello viene conservato in formolo. Oltre i metodi comuni vengono fatti preparati con i metodi di Nissl, di Bieschowsky, di Weigert, di Marchi; tagli a congelazione per la ricerca dei grassi.

Esame istologico. — Corteccia: Le alterazioni corticali risultarono fondamentalmente dello stesso tipo per tutta l'area del mantello cerebrale, con maggiore gravità in corrispondenza delle circonvoluzioni prefrontali, alle quali più precisamente ci riferiremo nella nostra descrizione.

La citoarchitettonica corticale appare conservata: qualche cellula dello strato delle grandi piramidali presenta l'asse spostato dalla direzione normale, delle piccole e medie piramidali. La diminuzione numerica non è uniforme, ma si fa a chiazze, accanto a tratti di aspetto normale se ne trovano altri in cui gli elementi nervosi appaiono notevolmente rarefatti.

La maggioranza delle cellule nervose presentano il tipo dell'alterazione « cronica ». Sono impicciolite, con il prolungamento apicale tortuoso, con protoplasma intensamente e uniformemente colorato. Nucleo ovalare anch'esso fortemente colorito, con membrana nucleare pieghettata e nucleolo mal differenziabile. Altre cellule sono in preda a degenerazione vacuolare. Il reticolo neurofibrillare appare rarefatto. La neurofibrille sono di aspetto grossolano, tendono a conglutinarsi formando spessi fascetti. In alcune cellule le neurofibrille appaiono conservate solo lungo il prolungamento apicale e i più voluminosi dendriti, mentre il corpo cellulare è ridotto ad un blocco di sostanza omogenea, disseminata di granuli argentofili. In alcuni casi tutta la cellula è ridotta ad un blocchetto di sostanza amorfa, punteggiata da granuli argentofili. Con il Sudan III e con l'acido osmico tutte le cellule corticali si presentano cariche di granuli adiposi, in alcune più, in altre meno abbondanti.

Non si notano fenomeni di neuronofagia e nemmeno aumento semplice delle cellule satelliti.

La nevroglia non presenta alterazioni significanti, tranne un ispessimento del reticolo subpiale e della membrana limitante perivasale. Anche le cellule di nevroglia, con i metodi appropriati, si mostrano per la maggior parte cariche di prodotti di disfacimento.

I vasi della corteccia sono di aspetto e di costituzione normale. Le guaine vasali si presentano libere da infiltrati flogistici; si nota solo accumulo di sostanze lipoidee, parte apparentemente, libere, parte contenute nelle cellule avventiziali.

Come abbiamo accennato, alterazioni dello stesso tipo di quelle riscontrate nelle circonvoluzioni prefrontali, ma di grado molto meno accentuato, si osservano nel resto del mantello cerebrale. Le cellule piramidali giganti della frontale ascendente sono relativamente ben conservate, non presentando che fenomeni di cromolisi ed una certa abbondanza di pigmento giallo.

Nulla di particolare mette in evidenza l'esame del corno di Ammone, se non questo: che alcune delle venuzze che decorrono immediatamente sotto l'ependima si presentano con le pareti circondate da infiltrati flogistici, sui cui caratteri torneremo più sotto.

Nuclei della base. — L'esame istologico del putamen conferma l'esistenza di piccoli focolai di rammollimento, costituiti da cumuli di cellule epitelioidi e di cellule granulose: accanto a questi focolai recenti, se ne trovano altri di data più antica nei quali i prodotti di disfacimento sono stati riassorbiti ed è restata una cavità libera limitata da una spessa membrana nevroglica. Oltre queste alterazioni grossolane, altre se ne notano, minute, sia a carico delle cellule nervose che della nevroglia. Le cellule nervose, tanto quelle del tipo grande, che quelle del tipo piccolo, sono sensibilmente diminuite di numero, le prime, in proporzione, più delle seconde. Le cellule superstiti sono tutte in grado maggiore o minore alterate, presentando fenomeni di cromolisi, vacuolizzazione del protoplasma, accumulo di sostanze lipoidee, addensamento, frammentazione fino alla completa scomparsa dell' apparato neurofibrillare. Intorno a parecchie delle cellule così alterate, si nota un aumento delle cellule satelliti, le quali però non invadono il corpo cellulare, ma si limitano ad accumularsi nello spazio pericellulare. Qua e là si notano gruppi di queste cellule a nucleo piccolo, intensamente colorato, racchiusi entro cavità ovoidali; sono evidentemente nuclei nevroglici che si sono sostituiti a corpi cellulari andati distrutti.

La neuroglia cellulare è aumentata, ma non in modo cospicuo: l'aumento

si fa a piccoli gruppi staccati, costituiti da cellule con scarso protoplasma, con nucleo in alcune piccolo, intensamente colorito, in altre un po' più grande con reticolo cromatinico bene evidente; anche la nevroglia fibrillare è aumentata specie intorno ai vasi e alle cavità residuate ai piccoli focolai di rammollimento intorno alle quali forma delle spesse membrane di grosse fibre. Le cellule di nevroglia sono cariche per la maggior parte di pigmento verde e di sostanze lipoidi colorate in bruno dall'acido osmico.

Alterazioni dello stesso tipo che nel putamen, ma in grado meno accentuato, si riscontrano nel nucleo caudato, meno i focolai di rammollimento.

Nel *globus pallidus* le grandi cellule nervose caratteristiche di questo nucleo presentano un protoplasma pallido, polverulento, con un enorme accumulo di pigmento verde; il nucleo in alcune cellule è raggrinzito, picnotico, in altre è pallido, con nucleolo grosso, intensamente colorito. Con il metodo di Bielschowsky le cellule si impregnano fortemente, lasciando riconoscere traccie delle neurofibrille solo lungo i prolungamenti.

Il tessuto nevroglico non mostra alterazioni appariscenti: si notano invece per tutto l'ambito del *globus pallidus* abbondanti prodotti di disfacimento, sotto forma di granuli di pigmento verde e di altre sostanze lipoidee di cui sono infarcite le cellule nevrogliche.

Oltre questi, che rientrano fra gli ordinari fenomeni degenerativi, così frequenti nel sistema nervoso, per tutto l'ambito del *globus pallidus* si nota l'esistenza di altre formazioni di natura regressiva, che per essere poco note e fin'ora non segnalate in casi analoghi, descriveremo con qualche particolarità.

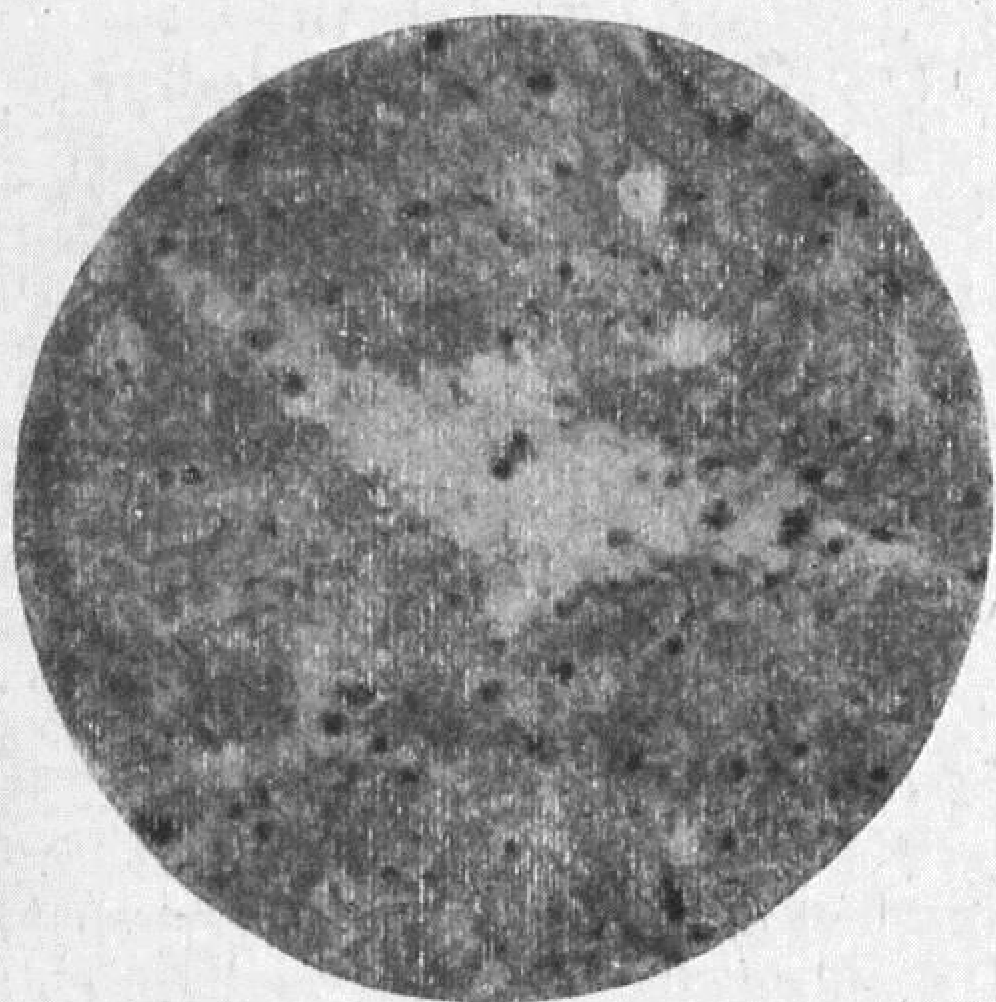


FIG. 1. — Chiazza di disintegrazione nel *globus pallidus*. Fiss. Zenker. Ematossilina-Eosina. Koristka Ob. assoc. a secco 3 mm. Oc. comp. 4.

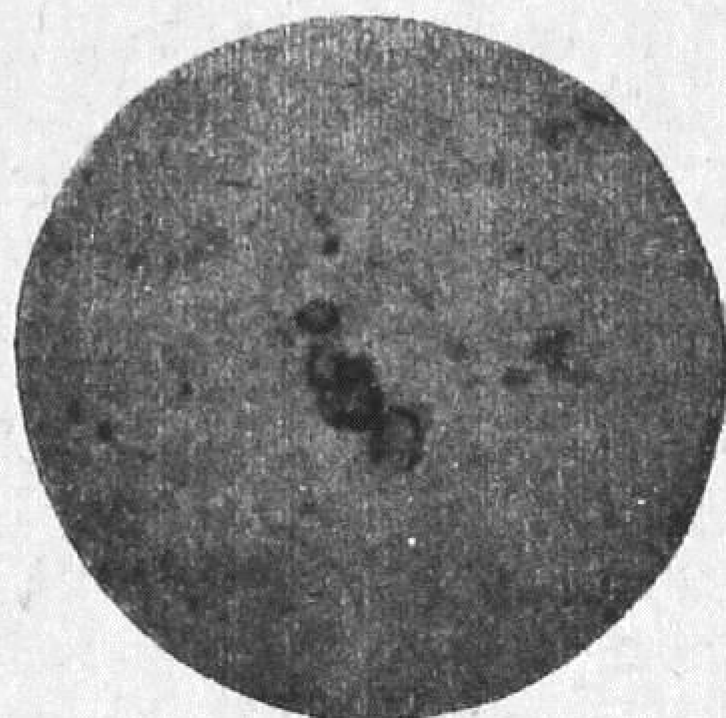


FIG. 2. — Masse basofile nel *globus pallidus*. Fiss. Alevol. Fionina. Koristka Ob. assoc. a secco 3 mm. Oc. comp. 4.

Si tratta della presenza di numerose chiazze di tessuto che, nei preparati alla Nissl, risaltano fortemente sul fondo chiaro del preparato, per il loro intenso colorito bluastro. Queste chiazze sono di grandezza variabile, alcune di pochi micron di diametro, altre riconoscibili anche ad occhio nudo ad un attento esame del preparato; hanno un contorno sfrangiato, irregolare, spesso festonato, ora più ora meno nettamente delimitato rispetto al tessuto circostante. La sostanza che costituisce queste chiazze si presenta nei preparati alla Nissl di aspetto granuloso e alla periferia leggermente filamentoso; nel suo seno si scorgono spesso impigliati nuclei nevroglici abbastanza ben conservati. Nei preparati fissati con liquidi cromici (bicromato, Zenker) non siamo riusciti ad ottenere una colorazione positiva di queste chiazze con i varii metodi adoperati (ematossilina ferrica di Weigert con colorazione di contrasto con eosina o con liquido di van Gieson: Giemsa; tionina; bleu di metilene, ecc.). In questi preparati si ha invece una immagine negativa delle chiazze stesse sotto forma di aree di rarefazione del tessuto (Fig. 1) in cui si notano setti nevroglici accompagnati da qualche nucleo. Egualmente in maniera negativa si comportano queste chiazze di fronte all'acido osmico, al Sudan III,

al rosso scarlatto, ai metodi di Bielschowski per le neurofibrille e di Weigert-Vassale per le fibre midollate. Col metodo di Bielschowski si presentano percorse da lamelle e lacinie di sostanza violacea e da neurofibrille spezzettate; col metodo di Weigert si osserva che le fibre midollate che si trovano ad attraversare queste chiazze presentano la guaina pallida con enormi varicosità, mentre a monte od a valle delle chiazze stesse la guaina riprende l'aspetto normale.

Come abbiamo accennato, queste chiazze di disintegrazione sono strettamente limitate al *globus pallidus* costituendo in certo modo un reperto caratteristico di questa formazione; solo nel piede del peduncolo cerebrale, come diremo in seguito, abbiamo riscontrato alterazioni analoghe.

Non abbiamo potuto eseguire ricerche abbastanza numerose per poter esprimere un giudizio sulla natura di questa alterazione, la quale per i suoi caratteri ricorda quella che da Buscaino è stata descritta nei cervelli dei dementi precoci sotto la denominazione di «zolle di disintegrazione a grappolo». Possiamo solo aggiungere che il più delle volte queste chiazze noi le abbiamo trovate in rapporto con diramazioni vascolari (capillari e precapillari) il che potrebbe indurre a ritenere che esse siano in relazione con alterazioni di origine circolatoria.

Verosimilmente, pure con alterazioni delle minime diramazioni dell'apparato circolatorio, sono da mettere altri prodotti degenerativi da noi riscontrati nel *globus pallidus*. Sono questi rappresentati da masse intensamente basofile (Fig. 2) della grandezza media di un comune corpo amilaceo, a contorno netto, ora perfettamente circolare, ora irregolarmente tondeggiante, talvolta sinuoso, come quello della sezione di una morula. La struttura di queste masse è per lo più perfettamente omogenea, tal'altra lascia riconoscere una parte centrale più chiara; tal'altra ancora queste masse si presentano costituite da una spessa membrana periferica, per lo più pieghettata, intensamente colorita, e da una parte centrale completamente incolore. Si ha in questi casi l'immagine della sezione di un tubulo, nel cui interno or sì, or no, si lascia riconoscere l'esistenza di una sostanza omogenea, incolore. Queste masse basofile si colorano in azzurro sporco con l'ematossilina ferrica, colorazione che si tramuta in giallo verdastro se con l'ematossilina si combina la colorazione con il liquido di van Gieson; vengono annerite dall'argento con il metodo di Bielschowski; non si colorano con il metodo di Weigert per le fibre midollate, nè con le sostanze coloranti dei grassi; non dànno metacromasia; non danno la reazione dell'amiloide, del calcio e del ferro.

Il fatto che queste masse basofile si trovano per lo più in rapporto o in vicinanza dei vasi e l'aspetto che esse talvolta assumono di sezioni tubulari, ci hanno spinto verso l'ipotesi sopra accennata, che cioè si tratti di una particolare alterazione delle minime diramazioni vascolari. Noteremo che non abbiamo constatato possibili rapporti tra queste masse basofile e le chiazze di disintegrazione sopra descritte. In nessun altro punto del sistema nervoso abbiamo trovato alterazioni analoghe.

Con il metodo di Marchi non si osservano fibre degenerate nel putamen; invece fibre discretamente numerose, annerite dall'acido osmico, si vedono decorrere attraverso il *globus pallidus*. Queste fibre si dirigono trasversalmente e medialmente, attraversano i fasci sani della capsula interna e vanno a prender parte alla costituzione della lamina midollare esterna del talamo ottico: di qui si dirigono obliquamente in basso e vanno a perdersi nella regione ventro-mediale del talamo. Anche nell'ansa del lenticolare e nel fascio H_2 di Forel si nota un discreto numero di fibre degenerate le quali si sfioccano nel campo di Forel e nella regione del corpo del Luys.

Con il metodo di Weigert-Vassale per le fibre mieliniche non si notano alterazioni evidenti dei fasci nervosi; i piccoli fascetti di fibre che corrono attraverso il putamen, come pure la capsula interna, sono ben coloriti; conservate in complesso appaiono le grosse fibre del *globus pallidus*, tranne qualcuna che presenta la guaina pallida e rigonfia. Un po' meno colorito che il resto del tessuto appare il sistema dell'ansa del lenticolare.

Oltre queste alterazioni a carico del tessuto ectodermico e i suddescritti fenomeni degenerativi, in probabile rapporto con le più sottili ramificazioni

vascolari, si notano, sia nel putamen, che nel *globus pallidus*, lesioni del tessuto mesodermico, che sono del massimo interesse.

Diremo subito che queste alterazioni mesodermiche, e più precisamente, vascolari, non sono diffuse, ma abbastanza nettamente circoscritte al *globus pallidus* ed alla porzione caudale e mediale del putamen. Nel resto del putamen e nel nucleo caudato, i vasi non presentano che alterazioni banali, le quali, in sostanza, si riducono ad accumulo di pigmento verde e di sostanze grasse nelle cellule dell'avventizia.

Invece nelle regioni suindicate si notano quà e là vasi di piccolo calibro, le cui pareti sono circondate da un discreto numero di cellule, talora accomulate a un lato della periferia del vaso, tal'altra disposte in maniera regolare tutto intorno alla periferia stessa. Si tratta per la maggior parte di cellule linfoidi, con nucleo piccolo, rotondo e intensamente colorito, con scarsissimo protoplasma più o meno nettamente basofilo; altre hanno un nucleo un po' più grosso, di forma rotonda, ovale e a forma di fagiolo, con massa protoplasmatica sempre più o meno evidente, ora di forma globosa, ora fusata, la quale in alcune cellule si mostra fornita di proprietà basofile: ricordano per i loro caratteri i poliblasti di Maximov. In casi eccezionali abbiamo trovato qualche plasma-cellula. Frequenti sono le cellule cariche di pigmento verde e di granuli lipoidi (Sudan III, acido osmico). Mancano vere cellule granulose.

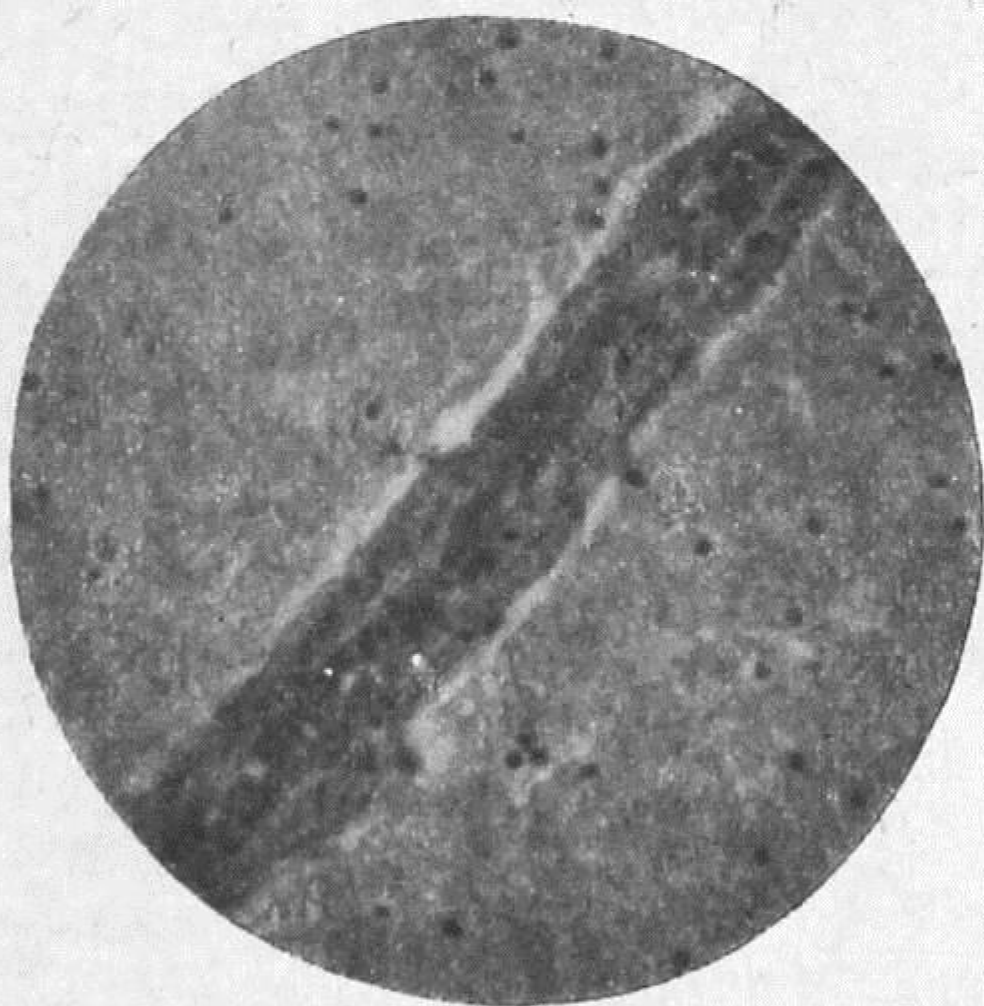


Fig. 3. — Piccola vena del *globus pallidus* circondata da un denso manicotto fibroso. Fiss. Zenker. Ematossilina-Van Gieson, Koristka Ob. assoc. a secco 3 mm. oc. comp. 4.

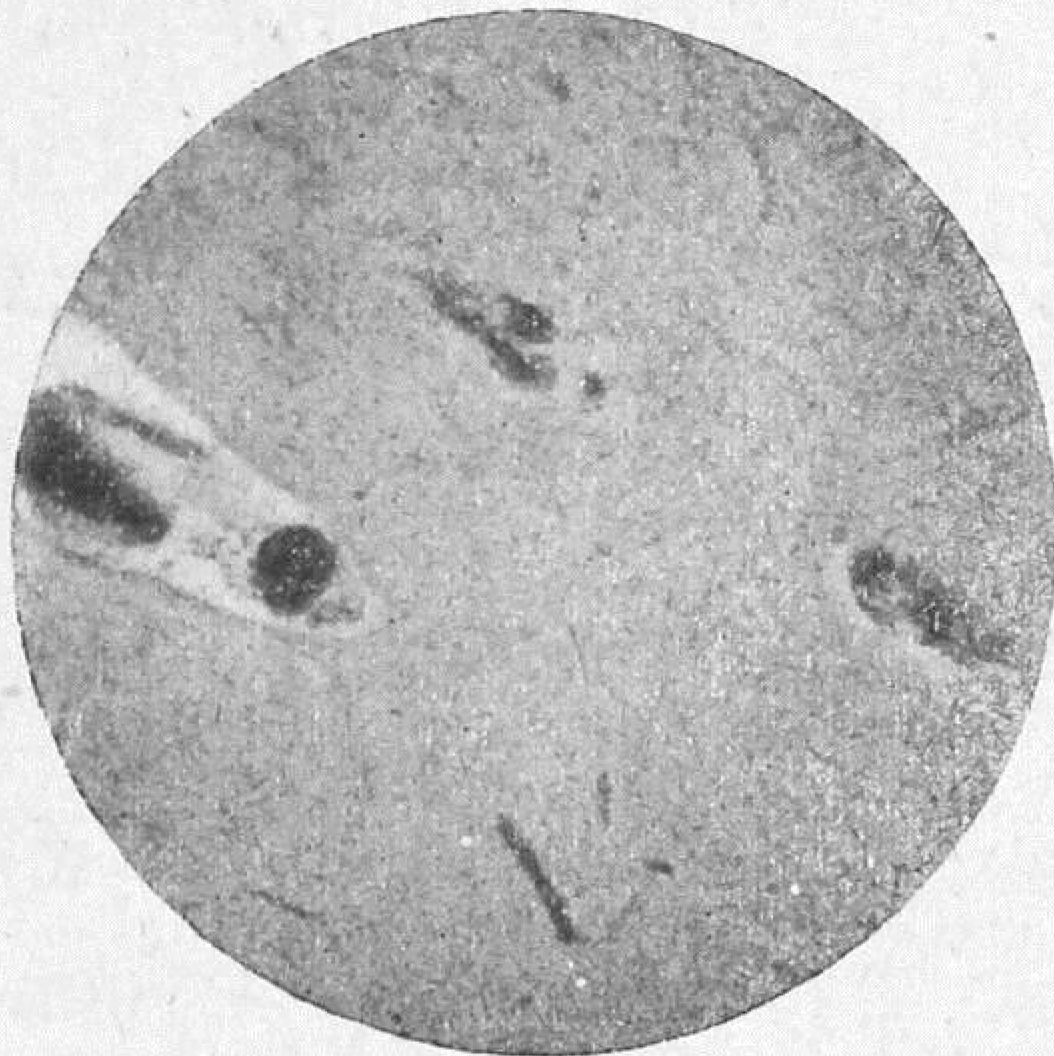


Fig. 4. — Gruppo di piccoli vasi infiltrati nella regione ventro-laterale del talamo. Fiss. Formolo. Ematossilina-Eosina. Ziss. Ob. DD. Oc. 2.

Questi fenomeni proliferativi a carattere flogistico acuto sono però rari e modesti: più spesso invece si trovano vasi, specialmente piccole vene, circondate da uno spesso manicotto fibroso (Fig. 3ª).

Queste alterazioni vasali colpiscono principalmente le diramazioni di piccolo calibro, rispettando i capillari.

Anche le diramazioni, sia venose che arteriose, di calibro un po' maggiore appaiono indenni: nel gruppo delle arterie lenticulo-ottiche si notano fenomeni iperplastici a tipo arteriosclerotico, con degenerazione grassa e calcarea accentuata; in questa alterazione arteriosa dobbiamo vedere il momento causale dell'emorragia cerebrale che portò a morte il paziente.

Nel *talamo ottico* non si notano fatti morbosi di rilievo, tranne alterazioni regressive a carico delle cellule nervose, le quali presentano cromatolisi e accumulo di grossi granuli di pigmento. La nevroglia non appare alterata in modo evidente. Mancano gli infiltrati vasali descritti nel nucleo lenticolare. Solo in un tratto circoscritto alla regione più laterale del nucleo ventrale abbiamo trovato qualche piccolo vaso con infiltrati perivasali (Fig. 4).

Abbondantissimi corpi amilacei sono disseminati negli strati subependimali.

Egualmente semplici fenomeni degenerativi a carico delle cellule nervose si riscontrano nelle formazioni grigie della regione ipotalamica (corpo del Luys, nucleo rosso).

Peduncolo cerebrale. — All'esame del peduncolo cerebrale il fatto che richiama anzitutto l'attenzione è la enorme diminuzione del numero delle cellule del *locus niger* (Fig. 5); queste sono ridotte ad un decimo e forse meno del loro numero normale e, in alcuni tratti, specie della porzione più mediale, sono completamente scomparse.

Delle cellule residue solo poche si presentano di aspetto normale; per la maggior parte mostrano un protoplasma sbocconcellato che cade a pezzi entro la cavità cellulare; il pigmento libero viene fagocitato da cellule nevrogliche disseminate in abbondanza nel tessuto interstiziale. Non si osservano fatti di neuronofagia. I nuclei nevroglici sono aumentati in maniera cospicua e spesso formano piccoli nidi disseminati nel tessuto, i quali a tutta prima potrebbero dare l'impressione di minuti focolai flogistici. Ma le cellule che costituiscono questi focolai non hanno caratteri che permettano di differenziarle dalle cellule nevrogliche disseminate nel resto del tessuto.

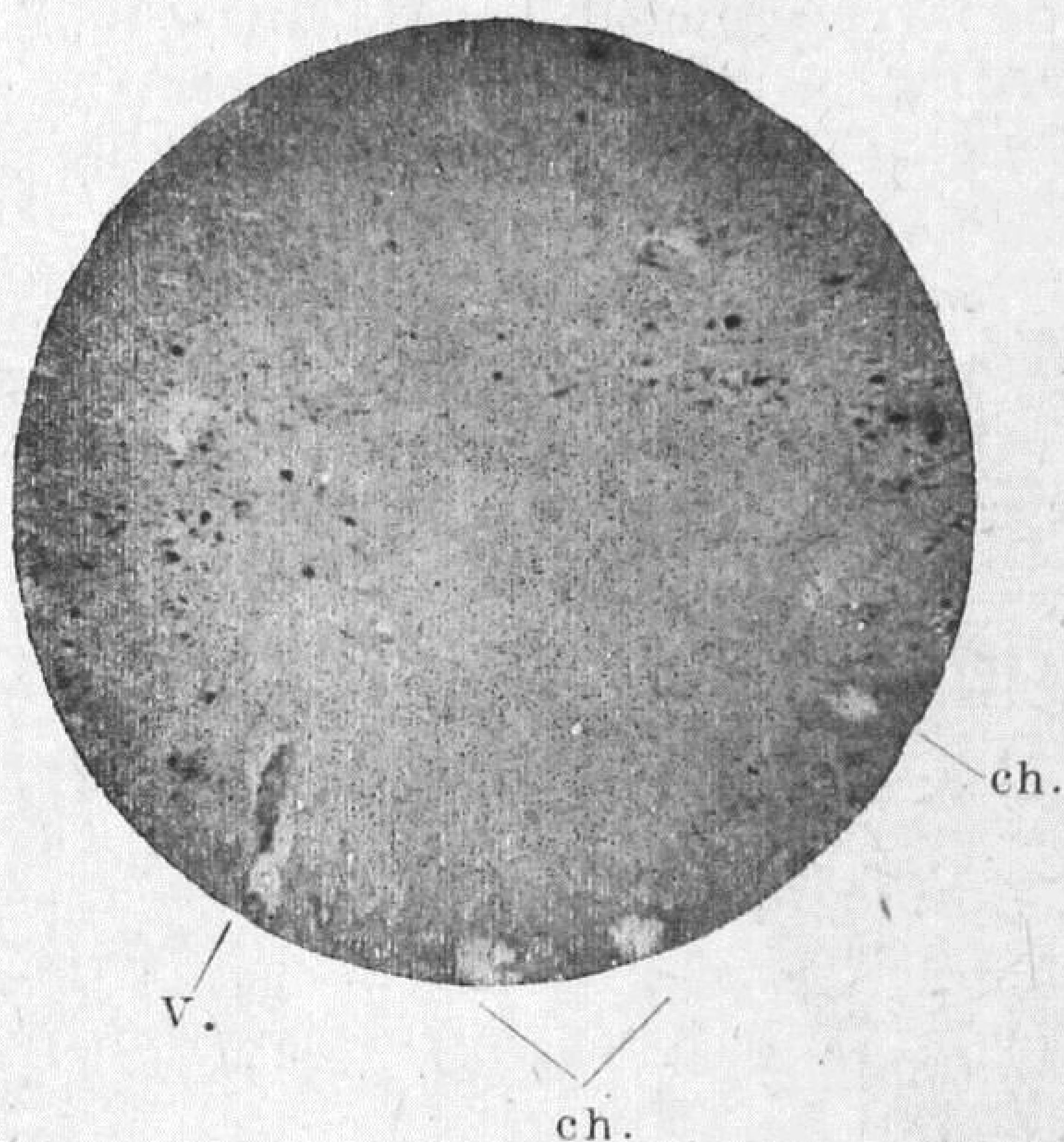


Fig. 5. — *Locus niger*. Forte riduzione del numero delle cellule nervose. Il preparato è stato messo a foco alla periferia per mostrare le chiazze di disintegrazione (ch.) e una venuzza con modico infiltrato (V.). Fiss. Zenker. Ematossilina-Eosina. Koristka. Ob. 2. Oc. 2.

Tutta la regione del *locus niger* è disseminata di piccole cavità vuote, per cui il tessuto assume un aspetto areolare, spongioso.

Alcuni dei piccoli vasi venosi che decorrono al *locus niger* presentano infiltrazioni perivasali (Fig. 5), con gli stessi caratteri di quelli descritti nel nucleo lenticolare.

Nel resto del peduncolo non si notano alterazioni appariscenti tranne che nella sostanza circostante all'acquedotto di Silvio, dove si riscontrano fenomeni degenerativi a carico delle cellule, proliferazione nevroglica e modesti infiltrati intorno a qualche venuzza. Il nucleo dell'oculo motore presenta qualche cellula in cromolisi, ma è nell'insieme ben conservato. Anche il nucleo rosso sia nella capsula che nella sostanza midollare, non presenta alterazioni di rilievo, tranne una evidente cromatolisi delle cellule nervose.

Nel piede del peduncolo, nel tratto più vicino al *locus niger,* si notano numerose chiazze di disintegrazione simili a quelle descritte nel *globus pallidus* (Fig. 5).

Cervelletto. — La corteccia cerebellare è completamente libera sia da fenomeni degenerativi che flogistici. Le cellule di Purkinie sono del tutto normali; la sostanza cromatica con la caratteristica disposizione a piccole zolle concentriche è perfettamente conservata.

Alterazioni interessanti presentano invece, in entrambi i lati, il nucleo dentato e le altre formazioni grigie del tetto del IV ventricolo. Le cellule nervose di queste formazioni sono ridotte considerevolmente di numero: intere anse del nucleo dentato non mostrano che pochi elementi ancora riconoscibili. Delle cellule alcune si presentano impicciolite, colorate intensamente

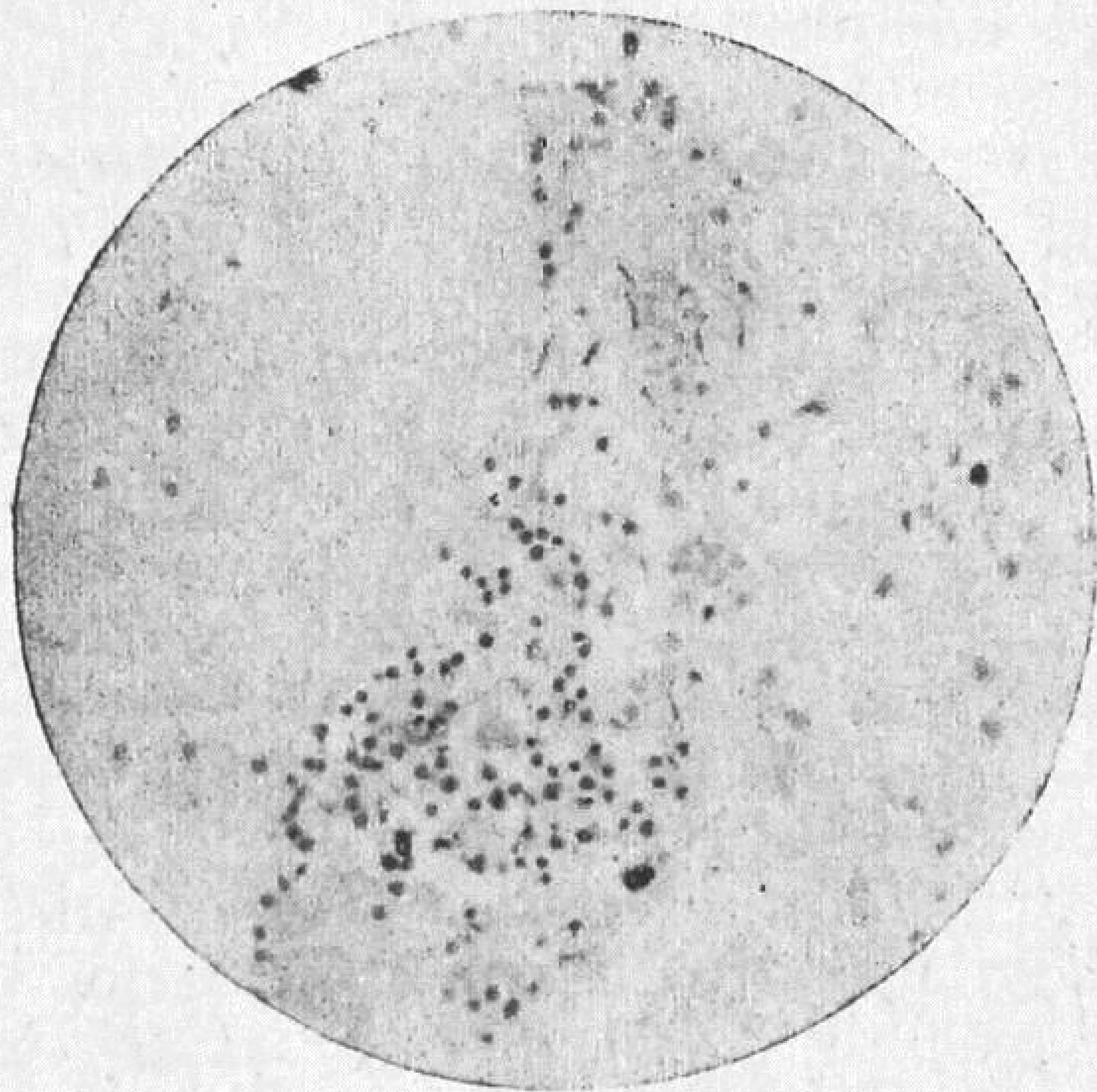


FIG. 6. — Nucleo dentato. Denso focolaio flogistico, costituito prevalentemente da linfociti, intorno a una vena dell'ilo. Fiss. Alcool. Tionina. Koristka Ob. assoc. a secco 3 mm. Oc. comp. 4.

anche nel nucleo, con protoplasma sfrangiato, altre invece appaiono pallide, rigonfie, a contorno mal definito, con nucleo grosso, vescicolare, con nucleolo fortemente colorato, tendente alla metacromasia. La nevroglia è vivacemente proliferata, con tendenza a formare piccoli cumuli di nuclei. I vasi che decorrono nella sostanza midollare del nucleo dentato presentano tutti, chi più, chi meno, fenomeni flogistici, con formazione di infiltrati molto più ricchi che non quelli trovati nel nucleo lenticolare.

Alcuni di questi infiltrati che colpiscono principalmente le vene, ma non risparmiano le arterie, sono densi, stipati, costituiti in prevalenza da piccole cellule con i caratteri dei linfociti (Fig. 6): altri sono meno ricchi di cellule,

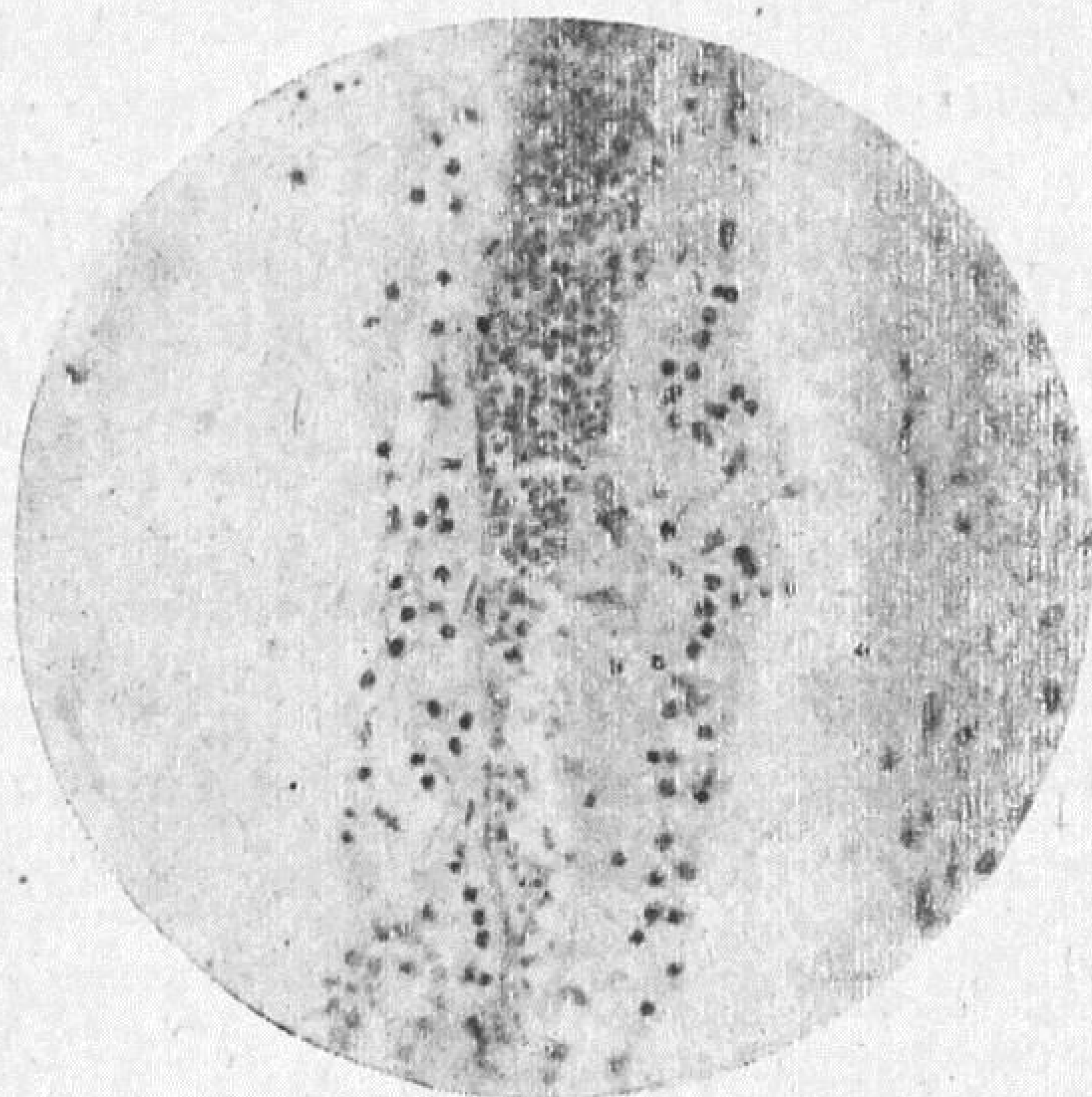


FIG. 7. — Nucleo dentato. Modico infiltrato, costituito prevalentemente da *poliblasti,* intorno a una vena dell'ilo. Fiss. Formolo. Ematossilina-Eosina Koristka. Ob. assoc. a secco 3 mm. Oc. comp. 4.

con prevalenza di poliblasti e con la comparsa di elementi fusati a nucleo grosso, chiaro, che hanno i caratteri dei fibroblasti. Si ha in sostanza l'immagine di un essudato in via di organizzazione (Fig. 7).

La sostanza propria del nucleo è indenne da fenomeni flogistici.

Ponte. — Nel ponte le alterazioni patologiche sono ridotte alla regione della calotta e più precisamente alla regione del *locus coeruleus*. Le cellule di questa formazione presentano cromolisi intensa, vacuolizzazione e disfacimento del protoplasma. La nevroglia è aumentata con formazione di piccoli centri di proliferazione. Numerose cellule nevrogliche sono cariche di pigmento bruno, proveniente dal disfacimento delle cellule. Il tessuto del *locus coeruleus* presenta lo stesso aspetto spugnoso notato nel *locus niger*. Numerose venuzze che percorrono queste regione presentano infiltrazione parvicellulare delle guaine vasali: intorno ad alcune arteriole si nota sangue stravasato di recente, raccolto nello spazio perivasale. Nel resto del ponte non si notano alterazioni di sorta; solo il nucleo dell'oculomotore esterno, presenta cellule picnotiche. Il nucleo del facciale è normale.

Bulbo. — Il nucleo dell'ipoglosso è del tutto normale: le grosse cellule che lo compongono presentano zolle cromatiche perfettamente conservate. Invece cellule atrofiche o in via di disfacimento presenta il nucleo dorsale del Vago; in questa regione la nevroglia è proliferata ed il tessuto ha lo stesso aspetto spugnoso che nel *locus niger* e nel *locus coeruleus*.

Alcune venuzze decorrenti sotto l'ependima ventricolare presentano manicotti di infiltrazione di modica intensità. Corpi amilacei in abbondanza sono disseminati negli strati subependimali e nella regione dorsale del bulbo.

L'arteria centrale del bulbo presenta in un punto un grosso manicotto flogistico. Alterate appaiono bilateralmente le olive bulbari, le cui cellule sono diminuite di numero mentre le restanti si presentano picnotiche, fortemente raggrinzite; si notano numerose cavità vuote, che danno la impressione di corrispondere a corpi cellulari scomparsi. L'alterazione delle olive ricorda quella del nucleo dentato, con la differenza che qui manca la proliferazione nevroglica notata in quello, come mancano i fatti infiltrativi a carico dei vasi.

Midollo. — Del midollo fu potuta esaminare solo la porzione più alta estratta insieme al bulbo. Tranne un certo aumento di pigmento nelle cellule delle corna grigie anteriori, non fu osservato nulla di particolare.

Meningi. — Le meningi della volta sono libere da fenomeni flogistici, solo alla base qualche diramazione venosa si presenta contornata da piccole cellule rotonde in numero discreto. L'ispessimento delle meningi è dovuto ad una semplice proliferazione connettivale. Le maglie dell'aracnoide sono dilatate, edematose. I tronchi arteriosi della base presentano segni di un processo ateromatoso iniziale.

L'esame dei visceri toracici ed addominali non rileva nulla che possa avere un qualche significato; solo il rene presenta sclerosi di qualche glomerulo, aumento del connettivo interstiziale con fenomeni di atrofia a carico dell'epitelio.

L'esame delle glandule a secrezione interna (ipofisi, tiroide, surrenale) diede risultati negativi.

***

Non è nostro proposito addentrarci in discussioni d'indole generale sulla anatomia patologica dell'encefalite epidemica, oggetto, in questi ultimi tempi, di numerosissime comunicazioni le quali, del resto, non hanno fatto che confermare quanto fu primieramente osservato da Economo.

Noi ci limiteremo a qualche breve considerazione su quel che può essere il lato interessante del caso.

Dal quadro anatomo-patologico del caso surriferito escludiamo, come non pertinente al substrato anatomico della malattia in sè, la lesione grossolana riscontrata nello emisfero sinistro, sotto forma del focolaio emorragico che fu causa immediata della morte del paziente. Questo avvenimento morboso ha il valore di un fatto accidentale, al quale non si può assegnare un significato particolare nei riguardi della forma morbosa. È uno di quegli episodi che, co-

me hanno fatto osservare Buzzard ed altri, complicano non di rado anche i casi acuti di encefalite, specialmente nelle persone di una certa età; perciò; nella descrizione delle lesioni istologiche riscontrate nel nostro caso, abbiamo tralasciato quanto si riferiva a questo avvenimento banale, come non ne terremo conto nella valutazione del reperto anatomico.

Ciò premesso, notiamo come l'esame istologico, negativo, o quasi, per tutti gli altri visceri esaminati, abbia messo in luce alterazioni gravi della massa encefalica, sia a carico delle cellule nervose, che della nevroglia e dei vasi. Sono queste ultime che per noi hanno il massimo interesse.

Come abbiamo visto, i vasi di piccolo calibro e le vene a preferenza delle arterie, in determinate regioni dello encefalo, sulla cui topografia torneremo più sotto, presentano la guaina avventiziale e lo spazio perivasale infiltrato da elementi cellulari, ora disposti in cerchio tutt'intorno alla periferia del vaso, ora raccolti in cumuli in un dato punto della periferia stessa. Questi elementi di infiltrazione sono rappresentati da cellule piccole rotonde con i caratteri dei linfociti (pseudolinfociti di Patella), che sono in prevalenza; ad essi sono frammisti in proporzione varia altri elementi più grossi, a protoplasma sempre bene evidente, talvolta più o meno nettamente basofilo, con nucleo variamente conformato. Li abbiamo per brevità chiamati poliblasti, senza con ciò voler pregiudicare la questione, che non è qui il caso di discutere, della loro genesi e del loro significato. A linfociti e poliblasti si aggiunge qualche rara plasmacellula.

È in sostanza il ben noto reperto che si ha nella forma acuta, con la differenza che, nel nostro caso, gli infiltrati sono meno ricchi e contengono plasmacellule in minor numero di quel che pare si osservi in casi recenti (1). In alcune regioni, come nel *locus coeruleus*, oltre questi fatti infiltrativi, si notano anche emorragie perivasali recenti.

Il persistere ad oltre un anno dall'inizio della malattia di questi fenomeni infiammatorii a carattere acuto, è un fatto su cui dobbiamo fissare l'attenzione, in quanto già di per sè ci induce a ritenere che il processo infettivo non sia spento, non essendo altrimenti concepibile che, a tanta distanza dalla data dell'infezione, possano esistere ancora infiltrati non riassorbiti o non organizzati.

Anche Economo, nel suo caso venuto a morte dopo 21 mesi di malattia, notò con sorpresa, accanto a numerose traccie di polioencefalite superata, la esistenza di alterazioni dovute a focolai morbosi recenti e rappresentate da emorragie perivascolari e infiltrazioni parvicellulari fitte, a forma di manicotto, intorno alle singole vene di piccolo e medio calibro. Nella coesistenza di focolai antichi e recenti, Economo vide la conferma della ipotesi della esistenza di una forma cronica di encefalite epidemica.

Egualmente nel caso di Trétiakoff e Bremer, deceduto dopo cinque mesi e mezzo, gli Autori constatarono la esistenza di un processo infiammatorio sotto forma di una infiltrazione linfocitaria discreta; ma Trétiakoff e Bremer,

(1) Nel caso descritto da Economo, di cui diremo più sotto, non si fa menzione dell'esistenza di plasmacellule nei focolai di infiltrazione: si parla soltanto di linfociti e di cellule granulose.

per il fatto che nel loro caso un mese e mezzo prima dell'esito letale si era avuta una riaccensione dei fenomeni febbrili, parlano di *recidiva*, la quale può far sempre supporre una reinfezione, tanto più probabile in quanto è ben nota la scarsezza delle reazioni immunitarie determinate dalla infezione encefalitica.

Nel caso subacuto (circa due mesi) di Gamna, esistevano tuttora numerosi infiltrati, i quali, secondo l'Autore, che pare accetti le vedute di Marchand sulla genesi degli elementi di infiltrazione, si differenziavano da quelli dei casi acuti per essere costituiti prevalentemente da linfociti, mentre, secondo Gamna, negli stadi acuti gli infiltrati sono più polimorfi.

Più chiaramente in favore dell'esistenza di una vera forma cronica di encefalite, parlano i fatti rilevati nel nostro caso, sia dal punto di vista clinico che da quello anatomo-patologico. Dal punto di vista clinico si ha un decorso lentamente progressivo, senza sbalzi, senza fenomeni febbrili e senza altre turbe tumultuose caratteristiche del periodo acuto. Dal punto di vista anatomico, noi possiamo seguire, tappa per tappa, l'evoluzione di un processo cronico.

Infatti, come vedemmo, accanto a focolai con i caratteri di infiltrazione recente altri se ne trovano in cui l'infiltrato si mostra in via di organizzazione con la prevalenza dei poliblasti sui linfociti e con la comparsa di fibroblasti; altri infine ve ne sono in cui i vasi si mostrano circondati da veri manicotti fibrosi (1).

Possiamo quindi ritenerci autorizzati ad ammettere che nel nostro caso le alterazioni morbose sieno determinate dalla persistenza di un processo attivo, il quale migra da un punto all'altro dando nuove manifestazioni, mentre nei punti primitivamente colpiti subisce l'evoluzione dei processi infiammatorii ai quali una ragione qualsiasi, che il più spesso è rappresentata dalla persistenza del momento causale stesso che li ha determinati, impedisce di metter capo a una risoluzione più o meno completa.

Anche le alterazioni riscontrate a carico del tessuto ectodermico, e più precisamente nevroglico, parlano in favore di un processo attivo. La gliosi riscontrata nel nostro caso non ha i caratteri delle gliosi secondarie, riparative dei fenomeni distruttivi, le quali si traducono con la formazione di un tessuto cicatriziale, costituito prevalentemente di fibre. Qui invece i fatti cicatriziali sono limitati quasi esclusivamente ai microscopici focolai di rammollimento dovuti alle alterazioni dei piccolissimi vasi, mentre nel resto si ha una proliferazione della nevroglia plasmatica, proliferazione che, pur essendo meno vivace che non quella che vien descritta nei casi acuti, è sempre bene evidente. Noteremo anche che con questa prolifrazione nevroglica mostra un evidente parallelismo con le alterazioni mesodermiche, presentandosi più ac-

(1) Chi, con Marchand, ritiene che i linfociti degli infiltrati provengano da elementi istioidi proliferati, potrà trovare erronea questa nostra interpretazione. Non è qui il caso di entrare nella dibattuta questione che è stata abbondantemente ridiscussa appunto nei rapporti con l'encefalite: limitandoci alla constatazione dei fatti, noi abbiamo rilevato che dove prevalevano i *poliblasti*, il tessuto aveva un aspetto più *vecchio*, per la comparsa di fibroblasti con accenno alla neoformazione di fibre connettive.

centuata là dove i fenomeni flogistici vasali sono più cospicui (*locus niger*, nucleo dentato, calotta peduncolo-ponte-bulbare).

Questa proliferazione nevroglica si fa in maniera diffusa, ma spesso anche a piccoli focolai isolati, con accumulo di numerosi nuclei, i quali a tutta prima potrebbero dare l'impressione di veri piccoli centri flogistici del parenchima nervoso. Effettivamente, nei casi acuti, molti Autori hanno parlato di una vera flogosi del tessuto nervoso, caratterizzata dalla migrazione di elementi mesodermici tra le maglie del reticolo nevroglico. Ma quanto è risultato alla nostra osservazione, non ci permette di affermare che nel nostro caso esista una flogosi, nel senso ordinario, del tessuto nervoso. I nuclei disseminati tra le maglie della nevroglia o riuniti in piccoli centri di proliferazione, per quanto abbiano rassomiglianza sia con i linfociti, sia con i *poliblasti*, non presentano caratteri che permettano di differenziarli dalle ordinarie cellule nevrogliche proliferate. D'altra parte noi non abbiamo potuto colpire immagini le quali autorizzassero a pensare ad una migrazione di elementi flogistici dai vasi al tessuto circostante, rompendo la barriera nevroglica: ed anche la ricerca delle plasmacellule, la quale in questo senso avrebbe potuto avere valore decisivo, non ha dato risultati (1).

Si noti anche che i capillari, i quali partecipano sempre con alterazioni progressive ai processi infiammatori del tessuto nervoso, non mostravano nel nostro caso alcun fenomeno proliferativo.

In assenza quindi di dati positivi, noi preferiamo ammettere che l'aumento di nuclei, sia diffusi che a gruppi, constatato nel tessuto interstiziale, sia dovuto esclusivamente alla proliferazione nevroglica, determinata dalla azione del virus encefalitico.

A queste alterazioni a carattere progressivo a carico dei vasi e della nevroglia si associano fenomeni degenerativi da parte degli elementi nervosi, fenomeni degenerativi che vanno dalla semplice cromatolisi alla distruzione completa delle cellule nervose. È notevole il fatto che, nonostante le gravi alterazioni delle cellule, non si sono osservati nel nostro caso quei fatti di neuronofagia, che sono abbastanza frequenti nei casi acuti. Nel nucleo lenticolare abbiamo trovato, sì, cellule nervose circondate da numerosi nuclei nevroglici, ma bisogna tener presente che, secondo Bielschowsky, in questo nucleo tali immagini si hanno anche in condizioni normali.

Tra i fatti degenerativi a carico delle cellule nervose e quelle progressive a carico dei vasi e della nevroglia, non esiste parallelismo, in quanto i primi sono più estesi e si osservano in grado elevato anche là dove non esiste traccia di processi infiammatorii; esempio tipico la corteccia del lobo frontale, la quale presenta intensi fenomeni degenerativi, senza alcuna lesione dei vasi e senza nemmeno una evidente proliferazione nevroglica. Anche nei punti in cui fenomeni flogistici e fenomeni degenerativi coesistono, non si osserva un

(1) Con il metodo Unna-Pappenheim abbiamo trovato qualche rara cellula con protoplasma tinto in rosso dalla pironina: ma queste cellule erano considerevolmente più piccole delle autentiche plasmacellule ed inoltre la cromatina del loro nucleo non presentava la caratteristica disposizione a ruota. Esse ricordano piuttosto le *cellule pironinofile* descritte dal Guizzetti in casi acuti, cellule il cui significato è dubbio.

rapporto proporzionale tra gli uni e gli altri: per es., nel *locus niger*, dove le lesioni delle cellule nervose raggiungono il massimo grado, la flogosi vasale è molto meno accentuata che non nel nucleo dentato e nel *locus coeruleus*. Il che fa ritenere che il virus dell'encefalite, anche nelle forme croniche, eserciti sul sistema nervoso una duplice azione: una, in certo modo locale, che si traduce con la comparsa degli infiltrati vasali e con i fenomeni di proliferazione nevroglica; l'altra generale, tossica, che colpisce gli elementi nervosi, con speciale predilezione per quelli di determinate regioni.

Giacchè, sia i fenomeni flogistici, che quelli degenerativi, hanno una topografia ben netta, che costituisce forse il lato più caratteristico del reperto anatomo-patologico e che è della massima importanza per la valutazione clinica di questo reperto.

Come resulta dalla descrizione che ne abbiamo data, i fatti di infiammazione vasale e di proliferazione nevroglica sono limitati ad alcuni tratti dell'asse nervoso e precisamente a porzione del putamen, al *globus pallidus*, al *locus niger*, al nucleo dentato e alla calotta peduncolo-ponto-bulbare; gli infiltrati vasali si osservano prevalentemente nella sostanza grigia, ma non rispettano del tutto quella bianca; anzi nel nucleo dentato, dove i vasi dell'ilo sono fortemente infiltrati, quelli decorrenti nelle lamelle della sostanza propria del nucleo, sono del tutto liberi. La corteccia, sia cerebrale, che cerebellare, il nucleo caudato, la massima parte del talamo ottico con le formazioni della regione subtalamica (corpo del Luys, nucleo rosso), sono resultati indenni da fenomeni flogistici.

I fatti degenerativi, più estesi, oltre che le predette regioni in cui esistono fatti infiammatorii, colpiscono diffusamente la corteccia cerebrale con una accentuatissima prevalenza in quella frontale; un po' meno intensamente il nucleo caudato e il talamo; meno ancora le cellule del corpo del Luys e del nucleo rosso. Degna di esser rilevata è l'integrità della corteccia cerebellare e quella dei nuclei motori bulbo-pontini (facciale, ipoglosso).

Sulla valutazione clinica di questo reperto e sulla sua importanza dottrinale per la patogenesi dei caratteristici disturbi motori presentati dal nostro infermo, non è il caso di addentrarsi: avremo occasione di ritornarvi illustrando alcuni casi clinici nei quali, in seguito ad un attacco di encefalite, si sviluppò una sindrome parkinsoniana. Ci limiteremo ad osservare che il reperto, nelle sue linee fondamentali, concorda con quanto oggi sappiamo sulla patologia del morbo di Parkinson e delle forme affini, il cui substrato anatomico dobbiamo oggi ricercare in lesioni delle formazioni della base e, specialmente, del *globus pallidus*.

Come abbiamo visto, questo segmento dell'asse nervoso era nel nostro caso tra i più gravemente colpiti, e come conseguenza delle lesioni distruttive in esso verificatesi abbiamo trovato degenerazioni secondarie nel sistema delle radiazioni che vanno al talamo e all'ipotalamo (ansa del lenticolare).

Trétiakoff, riprendendo una ipotesi già accennata da Brissaud, ritiene che la causa della rigidità parkinsoniana risieda in una lesione del *locus niger*, che egli suppone centro regolatore del tono muscolare probabilmente di natura simpatica. Ma pur riconoscendo che anche nel nostro caso il *locus niger*

era fortemente colpito, non riteniamo che ad esso possa attribuirsi l'importanza che Trètiakoff vorrebbe assegnargli. Fra l'altro, nel nostro caso, oltre il *globus pallidus,* era fortemente alterato anche il nucleo dentato, fatto di notevole interesse, in quanto è noto che questo nucleo rappresenta un anello importante di quel *sistema miostatico* (Strümpell), alla cui perturbazione si deve la comparsa dei disturbi motori caratteristici di queste forme.

Le nostre conoscenze attuali non consentono ancora di precisare quale parte competa a ciascuna di queste formazioni lese, nella genesi dei fenomeni clinici.

CONCLUSIONI.

I fatti più salienti emersi dal nostro studio possono essere riassunti nelle seguenti proposizioni:

1) In un caso di encefalite epidemica della durata di 13 mesi, si è constatata nei centri nervosi l'esistenza di un processo infiammatorio a varie tappe di evoluzione, processo che ha i caratteri di una flogosi a tipo mesodermico, alla quale si associano proliferazione nevroglica e fenomeni degenerativi a carico degli elementi nervosi.

2) Il processo flogistico-degenerativo ha gli stessi caratteri di quelli che si osservano nei casi acuti, con la differenza che i fenomeni proliferativi sono più blandi, mentre quelli degenerativi sono più gravi che non i corrispondenti descritti nelle frome acute. Tale reperto viene in appoggio della ipotesi già formulata da Economo che esista una *vera forma cronica di encefalite epidemica.*

3) In questo caso in cui in seguito alla malattia si era venuto sviluppando il quadro della *paralysis agitans sine agitatione,* le lesioni più gravi colpivano il *globus pallidus,* il *locus niger,* il nucleo dentato del cervelletto, la calotta peduncolo-ponto-bulbare e in parte il putamen. Gravemente alterata in senso degenerativo era la corteccia del lobo frontale; fenomeni degenerativi meno accentuati sono stati riscontrati nel nucleo caudato, nel talamo ottico e nelle formazioni della regione ipotalamica (corpo del Luys, nucleo rosso). Indenne la corteccia cerebellare.

Siena, 19 settembre 1921.

BIBLIOGRAFIA.

C. ECONOMO. *L'encefalite letargica.* Policlinico, Sez. Med., vol. 27, fasc. 3-4, 1920.

C. TRÉTIAKOFF et F. BREMER. *Encéphalite létargique avec syndrome parkinsonien. Rechute tardive. Vérification anatomique.* Rev. Neurol., n. 7, 1920.

C. GAMNA. *Commento al reperto isto-patologico di un caso subacuto di encefalite epidemica.* Riv. di Pat. nerv., vol. 25, fasc. 9-10, 1921.

AGGIUNTA.

Al Congresso di Neurologia tenuto a Firenze il 19, 20 e 21 ottobre 1921, furono presentati i preparati microscopici di questo caso, in relazione a una comunicazione *Sulle forme croniche della encefalite epidemica* fatta da uno di noi (d'Antona). Buscaino, il quale ebbe occasione di esaminare i preparati,

confermò che le alterazioni da noi descritte come *chiazze di disintegrazione* corrispondono alle *zolle di disintegrazione a grappolo*, da lui trovate nei cervelli dei dementi precoci. Forme tipiche sono quelle che si vedono nella fig. 5, atipica è quella della fig. 1.

C. e *O. Vogt.* (Journ. f. Psychol. u. Neurol., Bd. 25, Erganzungsh, 3, 1921) in un caso presentante una sindrome che ricordava il *Torsionsspasmus* e la *paralysis agitans sine agitatione* hanno trovato nel *globus pallidus concrementi calcarei* che morfologicamente (Tav. 59, fig. 6 e Tav. 60, fig. 4) rassomigliano moltissimo a quelle che noi abbiamo chiamato *zolle basofile.*

Gli autori non specificano i dati in base ai quali hanno potuto assodare la natura calcarea delle formazioni da loro descritte: per quanto riguarda il caso nostro, torniamo a ripetere che le *zolle basofile* non dànno le reazioni del calcio: resistono al trattamento con gli acidi; il metodo di Kossa riesce negativo.

Dal punto di vista morfologico e chimico le *zolle basofile* hanno un comportamento analogo alle *zolle morulari* che Goria (Riv. Sper. di Freniatr., Fasc. 1-2, 1921) ha viste nei nuclei della base di un individuo il quale, oltre a fenomeni di decadimento mentale, presentava una sindrome che, dalla descrizione datane dall'autore, ricordava la *paralysis agitans sine agitatione.* Goria ritiene che si tratti di una degenerazione jalina dei vasi, sulla quale si vada impiantando la degenerazione calcarea: così spiegherebbe la basofilia di queste formazioni, mentre il jalino propriamente detto è acidofilo. Invero anche a Goria la ricerca del calcio è riuscita negativa, forse, pensa l'autore, per la quantità minima del calcio presente.

Riassumendo, le *zolle basofile* da noi descritte si differenziano dai corpi amilacei, perchè non dànno la reazione del jodio; dai concrementi calcarei, perchè non dànno le reazioni del calcio; dai corpi jalini per la loro basofilia. Riteniamo che esse siano in rapporto con un'alterazione dei capillari e precapillari, ma non siamo in grado, per ora, di pronunciarci sulla natura precisa di questa alterazione.

E, interessante notare che sia nel caso nostro, come nel caso di C. e O. Vogt e in quello di Goria e come in un caso di Walbaum (citato dai Vogt) in cui sono state descritte queste formazioni si trattava di sindromi più o meno affini alla *paralysis agitans;* ed è pure interessante che in detti casi queste formazioni sono state trovate nei nuclei della base e specialmente nel *globus pallidus.*

I riflessi nelle lesioni del sistema motorio extrapiramidale

Dott. Giuseppe Calligaris
lib. doc. di Neuropatologia nell'Università di Roma

Le forme ipercinetiche, e specialmente le sequele ipertoniche dell'encefalite epidemica, hanno rimesso in onore lo studio delle sindromi striate e dell'annesso sistema motorio extrapiramidale.

Mal note sono ancora le connessioni anatomiche di questo vasto territorio nervoso, che ha i suoi principali centri di governo nel corpo striato, unito in intimo commercio funzionale col talamo mediante le vie afferenti talamo-striate e talamo-pallidali; che è in rapporto col cervelletto per la via cerebello-rubro-talamica; che è collegato da vie efferenti strio-fugali, e specialmente pallido-fugali, con il talamo e con i nuclei sotto-talamici (corpo di Luys, *tuber cinereum*, nucleo rosso, *locus niger*, nuclei del tegmento protuberanziale), dai quali si staccano da ultimo neuroni mesencefalo-spinali discendenti nel midollo ad influenzare le cellule motorie delle corna anteriori, e che non isfugge completamente al controllo supremo della corticalità cerebrale.

Questa innervazione, chiamata oggi miostatica dallo Strümpell, in opposizione a quella miodinamica propria del sistema piramidale, esercita — almeno nell'adulto — un'attività motrice solo in quanto serve quest'ultima col suo intervento. Come risulta dalle più recenti indagini, essa regola per via riflessa l'apparato del tono muscolare, sia statico che dinamico — poichè domina probabilmente i complicatissimi ordegni della contrazione reciproca degli antagonisti, comandando in tutti gl'istanti dei « riflessi di fissazione » adeguati ad ogni attitudine come ad ogni spostamento — e presiede alla coordinazione dei movimenti volontari, automatici ed associati del nostro corpo.

Una rigidità del tipo parkinsoniano, ipercinesie e paracinesie di diversa specie (tremore, corea, atetosi, clonie, *spasmus mobilis*, asinergia, dismetria, adiadococinesi, ecc.), attitudini fisse (immobilità statuarie, stati pseudocatalettici e pseudocatatonici), acinesia spontanea con perdita dei movimenti associati ed automatici (maschera facciale con mancanza della mimica espressiva del volto e di quella gesticolatoria), rallentamento dei movimenti volontari (bradicinesia), disartria, disfagia, disfonia, astenia, atonia, paresi di leggero grado e di speciale natura, lentezza della decontrazione muscolare, deambulazione tarda a piccoli passi (bradibasia), pulsioni differenti e cinesie paradossali (Souques), sproporzione fra la forza dinamica che è diminuita e quella statica che è conservata (Foerster e Dyleff), ecc., sono i principali sintomi eventualmente presenti e diversamente associati nelle affezioni generali del sistema motorio extrapiramidale, che non colpiscono gruppi di muscoli anatomicamente distinti, ma funzioni muscolari coordinate.

Per quanto riguarda la patologia speciale striata, sappiamo che dietro le orme di O. e C. Vogt e di Ramsay Hunt presentemente si tende a distinguere

— per vero in modo ancora molto incerto e troppo schematico — una *sindrome pallidale* da lesione limitata al sistema pallidale di Hunt o *Pallidum* di Vogt, cioè al *globus pallidus* ed agli elementi nervosi corrispondenti sparsi nel n. caudato e nel n. lenticolare (rigidità parkinsoniana); una *sindrome dello Striatum*, che comprende il n. caudato e il *putamen* (sindrome di C. Vogt, rappresentata da una rigidità semplice del tipo Little ma senza iper-reflessia e ad evoluzione regressiva, corea cronica di Huntington, corea di Sydenham, corea e atetosi sintomatiche di lesioni vasali a focolaio); e infine una *sindrome strio-pallidale* da lesione globale del corpo striato, che comprende lo *Striatum* e il *Pallidum* (degenerazione lenticolare progressiva o malattia di Wilson, parkinsonismo senile e sindromi pseudo-bulbari di natura striata, cioè senza esagerazione dei riflessi tendinei e senza paresi accentuate, in rapporto con focolai malacici bilaterali del corpo striato).

Altre malattie simili e di transizione, come ad es. la pseudo-sclerosi di Westphal-Strümpell, l'atetosi congenita (*athetosis duplex*), la *dystonia musculorum deformans*, nonchè quelle speciali forme descritte col nome generico di *dystonia lenticularis* (Thomalla), di emitonia apoplettiforme (Bechterew) o di emi-ipertonia apoplettica (Boettiger), si considerano oggi egualmente appartenenti alla patologia del sistema motorio extrapiramidale in genere, e di quello striato in ispecie.

Avendo potuto esaminare ripetutamente e studiare in quest'anno un numero non esiguo (25 casi) di quelle sindromi parkinsoniane post-encefalitiche che hanno acquistato un egual diritto di cittadinanza in questo campo morboso, e che negli ultimi tempi hanno richiamata l'attenzione dei neurologi francesi, tedeschi, inglesi, ecc., pur non essendo trascurate da osservatori italiani (Sabatini, Fornara, Medea, Paleani, D'Abundo, Fragnito, Mingazzini, Negro, Frank, Boveri, Pierfrancesco, Agostini, Belloni, Modena, Falzi, Lambranzi, Sala, D'Antona, Furno, Mendicini, Catola, Abbruzzetti, De Lisi, Gasbarrini, Spanio, Pende, Silvestrini, D'Allocco, Zagari, ecc.), senza entrare per ora in discussioni più minute sopra la interessante fenomenologia offerta da tali pazienti — che verrà considerata in un lavoro separato — desidero soltanto di riferire qui le mie osservazioni riguardanti il comportamento dei riflessi, il cui studio venne finora generalmente trascurato in simili forme morbose, considerandoli in rapporto non solo con le lesioni proprie del sistema striato, ma con i perturbamenti generali di tutto il sistema extrapiramidale di moto.

In queste condizioni patologiche i riflessi tendinei possono rimanere normali, risultare diminuiti, oppure essere aumentati. Veramente è da dubitare che malattie del tono — nelle quali quest'ultimo è esaltato, o depresso, o incoordinato — siano generalmente possibili senz'alcuna ripercussione sullo stato fisiologico di tali riflessi. Esiste forse qualche differenza costante, sia pure così lieve da non essere oggigiorno per anco valutata dai nostri comuni mezzi d'indagine, ma che più perfezionate ricerche semiologiche potranno mettere in luce.

Le lesioni di un sistema tonico e coordinatore per eccellenza, che generano fenomeni distonici e disclonici, che determinano disarmonie motrici di

ogni specie, portando la disorganizzazione nei movimenti volontari e in quelli automatici, non possono non avere un'influenza anche sui fenomeni riflessi, specialmente su quelli profondi, che sono in così intimo rapporto col flusso delle onde toniche. Come infatti scriveva alcuni anni or sono Austregesilo, il valente neurologo di Rio de Janeiro, « La distinction entre réflectivité et automatisme est une subtilité de doctrine; l'essence des phénomènes est la même ».

Nella corea di Sydenham, nella quale è sempre presente un elemento distonico e specialmente ipotonico, i riflessi tendinei furono oggetto di studio speciale da parte di parecchi ricercatori (Eshner, Dupuy, Swift, ecc.), ma le constatazioni non sono univoche. L'accordo è però generale nell'ammettere che, in non pochi di questi casi, i riflessi profondi in genere, e quelli rotulei in ispecie, sono diminuiti. La diminuzione, che può giungere, secondo alcuni, fino all'abolizione, si osserva in modo particolare, com'è noto, nella corea flaccida (*chorea mollis* di West, o *chorea paralitica* di Gowers); e si comprende come, così nell'emicorea come nell'emiparkinson, più evidenti debbano risultare le differenze nel confronto con il lato sano. A questo punto osservo che un rapporto certamente esiste — per quanto riguarda la debolezza muscolare — fra la paresi coreica e quella parkinsoniana, che possono egualmente assumere un tipo monoplegico, emiplegico, paraplegico o tetraplegico.

Parlando dei raporti fra i riflessi tendinei, la corea e l'innervazione miostatica, non dobbiamo infine dimenticare quella speciale varietà di riflesso rotuleo tonico, osservato nel 1901 dal Gordon nella corea minore, da noi tutti constatato in qualche caso, la cui patogenesi restava sempre ignota, e che, come dice il Bregman, non può essere attribuito ad una coincidenza con un movimento coreatico, secondo l'opinione di Oppenheim e dello stesso Gordon, il quale pensava ad un prolungamento dell'impulso (*owerflow of impulse*). Se questo segno non è in tutto paragonabile a quello della contrazione paradossa, osservata per la prima volta da Westphal nel piede (*Fixationskontraktur* di Strümpell), e constatata da Mayer, da John, da Furno, da De Lisi, dallo scrivente e da pochi altri anche in casi di encefalite parkinsoniana, rientra però probabilmente nella stessa categoria di disordini propri della sindrome distonica, che domina tutti questi quadri fenomenologici.

Anche nelle lesioni del cervelletto, fonte principale del tono muscolare, spesso si nota un'attenuazione dei riflessi tendinei, che, quand'è unilaterale, si verifica, come si sa, nel lato corrispondente all'emisfero cerebellare colpito, perchè le connessioni cerebello-spinali sono dirette anzichè incrociate. Oltre a ciò, venne osservato che in queste lesioni il riflesso è lento e pendolare (Thomas, Gordon Holmes), perchè nella ricerca di un riflesso di estensione (ad es. il rotuleo) al colpo eccitante non segue quella contrazione antagonista dei muscoli flessori, che in condizioni normali frena l'escursione del segmento artuale impegnato (ad es. la gamba). La genesi del riflesso « pendolare » nelle lesioni del *cerebellum* pare si debba ricercare nel fatto che, venendo meno l'influenza stenica esercitata dall'organo sulle cellule laterali tonomotrici del midollo spinale, la riflettività tendinea resta governata soltanto dalla risposta clonica delle cellule motorie delle corna anteriori (scossa sem-

plice, non sedata da influenze tonigene). Probabilmente devesi attribuire allo stesso meccanesimo di distonia cerebellare anche il «fenomeno del rimbalzo» di Stewart Holmes, o «prova della resistenza», che si verifica in queste affezioni.

Sullo stato dei riflessi tendinei nel morbo di Parkinson sappiamo che esistono ancor oggi diversità di pareri e che, senza giuste proporzioni o prevalenze, dai diversi osservatori vennero trovati ora normali (Strümpell, Wollenberg, ecc.), ora incostanti (Eulenburg), ora torpidi (non ho mai notata l'abolizione dei riflessi achillei alla quale accenna K. Mendel (1)), più spesso accentuati, specialmente nei casi di *Hemiparalysis agitans* (Brissaud, Fürstner, Heimann, Huet e Alquier, Carrayrou, Boucher, Rieck, Bruns, ecc.), e che talora si è anche constatato un clono del piede, vero o falso che fosse (Oppenheim, Dufour, Ballet, Rose, Gowers, ecc.).

L'Alessandrini delle Cliniche di Roma, in una completa e pregevole monografia sul morbo di Parkinson, scrive, riferendosi alle sue osservazioni, che «i riflessi tendinei nella paralisi agitante non sono quasi mai normali; spessissimo si ha un'accentuazione dei rotulei, che in qualche caso è eguale da ambo i lati, ma più spesso ancora è a carico di un solo lato» (2).

Da parte mia posso dire egualmente che nei casi di emi-parkinson spesso li ho trovati un po' più vivi nel lato affetto, e avverto anzi che questo reperto può talora condurre in errore diagnostico un osservatore poco attento. Io mi ricordo infatti di aver più di una volta, sul fondamento di altri segni non dubbi, rettificata la diagnosi di emiparesi volgare ed emessa quella di emiparesi parkinsoniana in forme iniziali, poi classicamente evolute nel giro degli anni, ed oggi chiaramente costituite e conclamate.

Un leggero aumento dei riflessi tendinei venne spesso notato dai diversi ricercatori anche in quelle altre forme morbose sopra enumerate, che noi ora annettiamo alla patologia del sistema motorio extrapiramidale, non esclusi i casi di lesioni vasali a focolaio (emorragie, malacie), che il Mingazzini ha cominciato a studiare fin dal 1901, quando tentava d'isolare le incerte sindromi acute del nucleo lenticolare e abbozzava le prime pagine di questo oscuro capitolo della neuropatologia, precorrendo i tempi (3).

Devesi però osservare, che nelle lesioni di questo ganglio subcorticale non venne trovata costantemente l'accentuazione dei riflessi tendinei; anzi il loro comportamento risultò variabile, come si rileva dalla vasta letteratura raccolta dal Righetti (secondo il quale sarebbero però «in generale esagerati») nella sua dotta relazione «Sulla sintomatologia delle lesioni del nucleo lenticolare» (*Atti del IV Congresso della Soc. ital. di Neurologia*, aprile 1914).

Quella stessa variabilità venne del pari constatata anche nella corea e più spesso, come abbiamo ricordato, nel morbo di Parkinson. Non possiamo quindi dire che l'iper-reflessia sia costante nelle lesioni del sistema motorio extrapiramidale in genere e in quelle del sistema striato in ispecie, ma dobbiamo

(1) K. Mendel. *Die Paralysis agitans*. Karger, Berlin, 1911.
(2) Alessandrini. *La malattia di Parkinson*. Veroli, Tipogr. Reali, 1912.
(3) Mingazzini. *Sulla sintomatologia delle lesioni del nucleo lenticolare*. Rivista sperimentale di Freniatria, vol. XXVII, fasc. 1-2; vol. XXVIII, fasc. 2-3, 1901-2.

soltanto affermare che una «speciale iper-reflessia tendinea» può talora in quelle lesioni indubbiamente verificarsi.

Oggi ancora noi non sappiamo per certo intravvedere le cause di questa variabilità dei riflessi profondi, che è comandata forse da differenti condizioni tonigene, le quali a loro volta sono verosimilmente in rapporto con le diverse localizzazioni del processo morboso. Dal punto di vista fisio-patologico è infatti ben concepibile la possibilità di questa differenza nei fenomeni riflessi, a seconda della sede e del quadro della lesione che interrompe questa o quella catena neuronica nell'esteso territorio di un delicatissimo sistema anatomico, che dal corpo striato, organo accentratore degli autocinetismi, prolunga le sue comunicazioni — per via diretta o per l'intermezzo del talamo — nella corteccia cerebrale, centro superiore del *Psychomotorium*, nel cervelletto, sorgente principale del tono, e in tutta una serie di centri in sott'ordine, scaglionati nella regione sottotalamica, fra loro collegati da un labirinto ancora mal cognito di vie dirette ed incrociate, centro-petali e centrofugali, tono-sensitive e tono-motrici, inibitrici e coordinatrici nel medesimo tempo.

Dal morbo genuino di Parkinson passiamo or dunque a quelle sindromi parkinsonoidi che rappresentano così temibili postumi dell'encefalite letargica (*Encephalitis cum rigore*), che hanno sollevato nel mondo neurologico tante discussioni sulla loro patogenesi, sulla loro identificazione con la paralisi agitante classica, sul loro substrato anatomico (localizzato nel *pallidus* da Hunt e nel *locus niger* da Trétiakoff) e sulla lōro evoluzione (1), ma che intanto noi vediamo da due e più anni aggravarsi *lento pede*, o esplodere rapidamente dopo un lungo periodo intervallare, ribelli a tutte le cure, con una tenacia che fa disperare.

Io intanto riassumo brevemente le mie osservazioni fatte sul comportamento dei riflessi tendinei e cutanei, ma dei primi più specialmente, in queste forme miotoniche che considero più frequenti di quanto risulti dalle statistiche del Grünewald (2), secondo le quali si osserverebbero nel 13 % dei casi, e che, d'accordo con Catola, credo rappresentino le sequele più comuni dell'encefalite epidemica:

I. Nelle sindromi parkinsoniane postencefalitiche si può constatare (nel 40 o 50 % de' casi) un'iper-reflessia tendinea bilaterale, o più spesso unilaterale, cioè localizzata nella metà del corpo in cui è maggiore la rigidità muscolare. Questa iper-reflessia patologica non è sempre molto evidente, e non raggiunge mai quegli alti gradi che si possono notare nelle lesioni piramidali di antica data.

---

(1) Cfr. Souques. *Rapport sur les syndromes parkinsoniens.* Société de Neurologie de Paris, 3-4 juin, 1921. — Pollak, Jakob, Bostroem. *Der amyostatische Symptomenkomplex und verwandte Zustände.* Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte in Braunschweig, 16-17 September, 1921. — Gasbarrini e Marcora. *Encefalite letargica.* XXVII Congresso italiano di Medicina interna. Napoli, 25-28 ottobre 1921. (Ved. Policlinico, Sezione pratica, fasc. 45, 1921).

(2) Grünewald. *Encephalitis epidemica (Sammelreferat).* Zentralbl. f. d. gesamte Neurologie u. Psychiatrie, mai, 1921.

È però strano il fatto che, mentre noi apprendiamo — leggendo le numerose storie cliniche di sindromi parkinsonsimili post-encefalitiche riferite da osservatori italiani e stranieri in questi ultimi due anni — come spesso si sia riscontrata una « grande vivacità », una « iper-reflessia », una « esagerazione » uni- o bilaterale dei riflessi tendinei, i neurologi continuino poi a ripetere, l'un dopo l'altro, che nei disturbi motori del tipo extrapiramidale i riflessi « non sono aumentati ». « A mon avis ils sont souvent vifs et forts — dice Souques — mais je n'oserais pas le qualifier d'exagérés ». Ma può esistere — domandiamo noi — una « leggera esagerazione dei riflessi? ». Ecco, per es., un quesito imbarazzante da proporsi a chi si perde, come noi medici qualche volta ci perdiamo, in discussioni vane, per non accorgersi che difetta innanzi tutto di definizioni precise. Noi siamo così abituati a considerare come unica buona misura « l'esagerazione » dei riflessi tendinei degli emiplegici o dei paraplegici organici, da non accordar spesso quasi alcun valore patologico alla « vivacità », anche se grande, e all' « accentuazione », anche se forte, degli stessi fenomeni.

II. L'accentuazione dei riflessi tendinei — che ho veduto in qualche caso progredire, fino ad un dato limite, di pari passo con la miotonia — è specialmente rilevabile nelle forme dimidiate, vale a dire nelle sindromi parkinsoniane emilaterali pure, che son però più rare delle corrispondenti localizzazioni coreiche; ma è spesso constatabile anche nelle forme bilaterali, con rigidità generalizzata, senza dire che anche in questi casi l'ipertono è per lo più prevalente da un lato.

III. L'esaltazione dei riflessi tendinei non sempre è così regolarmente diffusa a tutto un arto, o a tutti e due gli arti di una metà del corpo, come di regola succede nell'emiplegia cerebrale, ma spesso è « dissociata », specialmente nell'arto superiore, per modo che si può notare ad es. una vivacità insolita del riflesso cubitale, o più spesso di quello radiale (studiati nei disturbi amiostatici anche da M. Goldstein, che ne parlò ultimamente al Congresso di Braunschweig), mentre l'olecranico non è accentuato, o può anche essere attenuato.

La stessa constatazione venne fatta dal Guillain, che ha esaminato il comportamento dei riflessi in diversi casi tipici di encefalite epidemica.

Attribuisco il fenomeno al fatto che, mentre il sistema cortico-spinale miodinamico è più semplice ed ha vie più dirette, quello sub-cortico-spinale miostatico è più complicato, ha vie di raccordo più indirette e possiede stazioni intercalari più numerose; per cui dev'essere meno difficile il disturbo globale nelle lesioni del primo, e più facile quello parziale nelle lesioni del secondo. Oltre a ciò, noi già possiamo dire fin d'ora, quantunque tale studio sia appena iniziato (Mingazzini, Vogt, Cornil e Lhermitte, Foix, Foerster), che nei corpi striati esistono rappresentanze e localizzazioni funzionali di moto analoghe a quelle della *cortex cerebri*.

IV. Questa iper-reflessia tendinea non è mai accompagnata dai segni clas-

sici della serie piramidale (segno di Babinski (1), di Oppenheim, di Strümpell, di Mendel-Bechterew, flessione combinata della coscia e del tronco, ecc.).

Ricordiamo però che già i Vogt hanno accennato alla possibilità di un pseudo-Babinski nelle lesioni del corpo striato, e che recentemente un'osservazione simile venne fatta da Renault e da M.me Athanassio-Bénisty, da Lhermitte e Cornil, in una sindrome parkinsoniana nevrassitica. Come una speciale derivazione dell'incitazione motrice, irradiandosi verso muscoli antagonisti, può per es. dare, senza alcuna compartecipazione delle vie piramidali, un pseudo-Babinski nella paralisi del nervo crurale o nella poliomielite anteriore (presentemente io ne osservo un esempio tipico), così non è inconcepibile che una speciale combinazione distonica di origine subcorticale possa — in qualche raro caso — riprodurre lo stesso fenomeno.

V. Pare che non esista nelle sindromi parkinsoniane quell'antagonismo fra riflessi tendinei e cutanei che si verifica per lo più nelle lesioni piramidali, secondo la nota regola di Van Gehuchten. Com'è infatti risultato dalle mie ricerche praticate nel parkinsonismo postencefalitico, ed è già risaputo dalle indagini fatte da Guillain, da Achard, Leblanc e Rouillard nelle varie forme di encefalite, i riflessi cutanei si mantengono generalmente normali (l'oculo-cardiaco sarebbe esaltato secondo Litvak e Spanio, quelli di automatismo spinale sarebbero conservati secondo Guillain), come normali vennero per lo più già in passato riscontrati dai diversi osservatori nel morbo ordinario di Parkinson.

Se da ulteriori ricerche metodiche e precise venisse confermata la mancanza di questo antagonismo nei disturbi amiostatici (può forse darsi che la differenza non sia molto evidente solo perchè meno accentuata è in questi casi l'esagerazione dei riflessi profondi), si verrebbe in possesso di un altro segno differenziale di valore non trascurabile (2). Una tale conferma non sarebbe però ancora sufficiente, io credo, per infirmare l'ultima teoria del Salmon (3), secondo la quale quell'opposizione, anzichè essere in dipendenza di una duplice localizzazione dei riflessi, corticale per quelli cutanei e mesocefalica per quelli tendinei secondo i concetti di Van Gehuchten e di Crocq (oggi scossi dai nuovi reperti clinici di sezione totale del midollo spinale con persistenza dei riflessi cutanei), sarebbe piuttosto e più semplicemente da mettersi in rap-

(1) Il Rosenfeld, che ha studiato recentemente gli effetti della scopolamina sul sistema nervoso, ha dimostrato che mentre tale sostanza, nelle lesioni del sistema piramidale, accentua il fenomeno di Babinski quand'è presente, o lo rivela quand'è latente, non lo mette mai in evidenza nella paralisi tremulante e nelle sindromi striate (*Münch. med. Wochenschr.* n. 31, 1921).

(2) Il Wilson, studiando la malattia che da lui prese il nome, aveva già osservato che quando i riflessi cutanei erano aboliti la *degeneratio lenticularis* non era pura, ma associata a lesione delle vie piramidali.

Anche il De Lisi, in una pubblicazione «Sul parkinsonismo da encefalite epidemica» comparsa quando questa mia era già compiuta (ved. *Il Policlinico,* Sez. medica, 1° novembre e seg., 1921), dopo aver notato che i riflessi profondi, ne' suoi casi, tendevano generalmente alla vivacità, dice di non aver mai trovato mancanti o diminuiti quelli superficiali.

(3) Salmon. *L'antagonismo fra i riflessi superficiali e profondi.* Quaderni di Psichiatria, n. 1-2, 1921. (Cfr. Aguglia. *Riflessi tendinei e cutanei negli alienati di mente.* Rivista Italiana di Neuropatol., Psichiatria, ecc., fasc. 4, 1921).

porto con un fenomeno di supplenza fra il tono riflesso superficiale e quello profondo. Potrebbe infatti ben darsi, che in queste sindromi paratoniche, nelle quali noi vediamo turbati così profondamente tutti i giochi dei movimenti automatici, associati ed antagonistici, anche il «fenomeno di supplenza», al quale si riferisce il suddetto neurologo risultasse alterato, in modo da non rendere più possibile le manifestazioni di quella particolare dissociazione riflessa.

Negli stati parkinsoniani ho trovato quasi costante il riflesso palmo-mentoniero, che però generalmente risulta diminuito nel lato più affetto, probabilmente in relazione con la maggior rigidità dei muscoli mentonieri.

Indagini speciali non ho compiute sui riflessi mucosi (i congiuntivali sarebbero precocemente aboliti secondo Moscati), vasomotorii, e su tutta quella serie di riflessi visivi, uditivi (*fasciculus longitudinalis posterior*), pilo-motori (vi era un disturbo localizzato in un caso di Claude e Dupuy-Dutemps), viscerali, ecc., che vennero studiati in questi ultimi tempi, e che si potranno ricercare con profitto nei casi di perturbamento del sistema di coordinazione automatica extrapiramidale.

Dicendo però che i riflessi superficiali sono «conservati» nell'encefalite epidemica, e che «non sono diminuiti» nelle forme ipertoniche anche quando sono aumentati quelli tendinei, non intendiamo con ciò di affermare che si mantengono inalterati, cioè perfettamente «normali». Non dimentichiamo che i nostri metodi in uso per la loro provocazione sono troppo grossolani e troppo imperfetti perchè si sia autorizzati ad accordar loro un valore decisivo, considerandoli rivelatori delle più lievi differenze e delle più piccole anomalie.

VI. L'iper-reflessia tendinea che si può osservare nelle lesioni di questo sistema non è però identificabile con quella che si verifica nelle lesioni delle vie piramidali, dalla quale si differenzia per modalità peculiari che riguardano la prontezza, l'ampiezza, la durata, l'uniformità e l'eguaglianza del riflesso nelle diverse prove.

Il riflesso non è sempre ampio nella sua escursione, ma è per lo più istantaneo nella sua esplosione (riflesso a scatto). In alcuni casi, alla contrazione rapida del muscolo agonista tien dietro una sua decontrazione lenta (riflesso tonico) (1), in altri invece, il riflesso, anche se esploso violentemente, spesso abortisce improvvisamente, come se gli antagonisti si opponessero in modo brusco al balzo del segmento impegnato e tentassero di reagire con una contrazione opposta più energica di quanto realmente si verifichi in condizioni normali (riflesso titubante) (2). In un paziente, che ho esaminato in questi ultimi giorni, l'estensione della gamba, in seguito alla percussione del tendine rotuleo, era preceduta da un istantaneo sussulto del ginocchio con sollevamento dell'arto, per una rapida e intempestiva contrazione dei muscoli flessori della coscia (riflesso paradosso). La distonia, che dà origine a tali fenomeni, e che è in

(1) «La forme du réflexe rotulien est celle du *tonic knee jerk* de l'animal décérébré de Sherrington — scrivevano Trétiakoff e Bremer a proposito di uno di questi casi — celle du *réflexe hypertonique* décrit par Piéron chez certains commotionnés et auparavant par Maillard dans la démence précoce catatonique». (*Revue Neurologique*, 1920, pag. 774).

(2) Secondo Babinski e Jarkowski, la reazione degli antagonisti sarebbe infatti esagerata negli stati parkinsoniani.

rapporto con il turbato equilibrio nel gioco alterno e preciso dell'innervazione reciproca degli antagonisti secondo la legge di Bell-Sherrington, oltre che rivelarsi qualche volta nel ripetuto spostamento dell'arto (riflesso policinetico), è anche percepibile dalla mano appoggiata dell'osservatore, che avverte il dibattito insorgente fra il gruppo muscolare agonista e quello antagonista (la «bataille musculaire» di van Woerkom (1)). Infatti nella malattia di Parkinson si riscontrò una tendenza alla diffusione dei riflessi, già notata da Alquier nella sua tesi (1903), diffusione che si farebbe specialmente a carico dei muscoli antagonisti di quelli destinati a rispondere alla percussione tendinea (per es. contrazione dei muscoli flessori della gamba, sincrona con quella del quadricipite femorale per percussione del tendine rotuleo).

Si potrebbe quindi dire che, mentre l'iper-reflessia tendinea piramidale è caratterizzata da un riflesso esagerato clonico, quella extrapiramidale è caratterizzata, a volte da un riflesso accentuato tonico, a volte da un riflesso accentuato anisotonico. Oltre a ciò, la prima è più uniforme nelle diverse prove, mentre più variabile è la seconda, che spesso oscilla in uno stesso esame (riflesso anisotonico variabile). Anche Sabatini, Achard, Leblanc, Rouillard, Gasbarrini trovarono — nelle varie fasi dell'encefalite epidemica — una grandissima variabilità nel comportamento dei riflessi tendinei, che possono perfino mancare completamente, come ha pure notato il Guillain, per il quale anzi questa areflessia, nello stadio acuto della malattia di Economo, sarebbe un *mali ominis signum*.

Alla prima varietà surricordata (riflesso tonico) corrisponderebbe, per es., così la contrazione paradossa del piede (2) come il segno del frontale dopo corrugamento della fronte (segno di Moczutkowsky), che si nota del pari nelle forme parkinsoniane e che sta in rapporto con la lentezza della decontrazione muscolare; alla seconda varietà (riflesso anisotonico) corrisponderebbero le ineguali ed opposte contrazioni muscolari del pseudoclono.

Tali fenomeni stanno in aperto contrasto con la diversità dell'ipertonia muscolare. La riflettività tendinea è infatti più uniforme nelle affezioni del sistema piramidale, le quali determinano una contrattura del tipo spastico, che mobilizzando i segmenti degli arti contratturati dà una resistenza a scosse, ineguale, specialmente se il movimento impresso è brusco. È all'opposto più oscillante in affezioni del sistema motorio extrapiramidale, che danno origine ad una rigidità del tipo parkinsoniano, vincendo la quale s'incontra una resistenza uniforme, molle, cerea, che rimane invariata anche dopo ripetuti movimenti passivi.

VII. L'iper-reflessia extrapiramidale, più che a quella intrapiramidale, pare adunque avvicinarsi, per le sue qualità, a quella funzionale in genere, e a quella isterica in ispecie. Babinski, lo si sa, sostiene da tempo che nell'isteria non si ha mai una «vera» accentuazione dei riflessi tendinei, ma non

(1) van Woerkom. *Sur le rôle de la dystonie dans la désorganisation des mouvements volontaires*. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, n. 1, 1916.

(2) Questo fenomeno oggi si mette in rapporto con un disturbo nel meccanesimo dei «*riflessi sotto-corticali di fissazione*». Il Foix, che ha studiato recentemente i riflessi tonici «de posture», ha trovato infatti che sono spesso esagerati nelle ipertonie non piramidali. (*Revue Neurologique*, 1921, pag. 840).

dobbiamo confondere la natura con la realtà obbiettiva di un fenomeno. E ciò vale anche per l'anestesia isterica. Noi diciamo che esiste un'iper-reflessia extrapiramidale come esiste un'iper-reflessia piramidale, e che ve n'è una di funzionale — anche se la forma morbosa non è di data antica e congiunta all'amiotrofia —, come un'altra ve n'è di organica. Se vogliamo poi distinguere quella vera da quella falsa, quella genuina da quella spuria, allora entriamo in un altro campo, sul quale l'accordo non sarebbe impossibile qualora si ponesse mente al fatto — per vero poco considerato finora dai neurologi — che cioè non esiste un'iper-reflessia unica ma esistono delle iper-reflessie di diverso tipo — (vi sarebbero perfino delle differenze nel segno di Babinski secondo Bing, e nel clono del piede secondo Boven e Behague, a seconda che si tratta di lesioni cerebrali o spinali), come esistono dei diversi tipi d'ipertonia e d'iperestesia, in relazione con cause varie, che agiscono in punti differenti di apparati nervosi distinti. Esiste anche un'iper-reflettività da iperalgesia, e il rotuleo, com'è noto, è spesse volte accentuato nella sciatica. Io ho esaminato da poco tempo un paziente, affetto da polineurite iniziale degli arti inferiori, di origine alcoolica — senza traccia di atrofia muscolare — il quale presentava una così grande esagerazione dei fenomeni tendinei, che la semplice percussione del tendine patellare spesso determinava una trepidazione epilettoide dell'arto. Questi casi di iper-reflessia tendinea nello stato irritativo della neurite, erano del resto già noti allo Strenberg (1893).

VIII. Non è inverosimile il ritenere che il sistema statico extrapiramidale (forse per via del componente periferico simpatico del tono) sia anche entrato in causa nella produzione di quei disturbi dei riflessi (iper- o ipo-reflessia tendinea) — nella cui patogenesi i neurologi, a cominciare da Babinski e da Froment per finire con Roussy, Boisseau e d'Oelsnitz, non videro mai molto chiaro — che spesse volte vennero da tutti noi sicuramente constatati durante la guerra nelle tanto discusse sindromi fisiopatiche ipertoniche o ipotoniche.

IX. Invece del clono vero, cioè uniforme e duraturo, qualche volta si riscontra in queste malattie del sistema tonico un falso clono, irregolare ed incostante, che già venne constatato da alcuni osservatori nella *paralysis agitans*. E anche in questa possibile presenza del pseudoclono, così nelle forme anorganiche come in queste organiche da lesione del sistema motorio extrapiramidale, noi troviamo un altro argomento per ammettere qualche parentela fra l'iper-reflessia tendinea funzionale e quella che talora si osserva in alcuni disturbi dell'innervazione miostatica. Certamente la difficoltà maggiore consiste nello stabilire il limite esatto al di qua del quale si deve dire che un clono è falso, e al di là del quale si può affermare che un clono è vero. Forse quei limiti esatti non esistono in natura, ma solo nelle nostre concezioni schematiche.

Si potrebbe però semplificare per intanto la questione e ammettere che, con tutta probabilità, quanto più un clono assume i caratteri del pseudoclono, tanto maggiormente è coinvolto nel disturbo motorio il sistema extrapiramidale e che, all'opposto, quanto più il clono si discosta da questo tipo per rivestire i caratteri del clono vero, tanto maggiormente partecipa alla lesione il sistema piramidale. Resta oggi in dubbio se il clono vero, classico, si possa

riscontrare anche nelle lesioni pure del sistema motorio sottocorticale; ma teoricamente sarebbe possibile questa eventualità in quei casi ne' quali i muscoli antagonisti del piede (flessori ed estensori) si trovassero in perfetto equilibrio distonico, senza prevalenze e senza irregolarità.

Nelle volgari emiplegie noi abbiamo avuto sempre di mira soltanto le vie cortico-muscolari della motilità volontaria — alle quali finora vennero attribuite troppe responsabilità — trascurando quelle subcortico-spinali che sono subordinate alle prime, e che direttamente o indirettamente, in grado diverso forse compartecipano al perturbamento piramidale molto più spesso di quanto si sia mai sospettato (lesioni piramido-striate e piramido-pallidali, lesioni associate di connessioni intra- ed extra-piramidali), dando sindromi motorie miste (piramido-extrapiramidali) che noi non sappiamo ancora differenziare, e che mettiamo sempre in conto della deficienza miodinamica. Già da tempo Carville e Duret avevano per es. notato che la distruzione del corpo striato, associata a quella della capsula interna, produce un' emiplegia molto più grave e più completa di quella dovuta unicamente al blocco della via piramidale. Anche l'intervallo che corre fra l'*ictus* e il ritorno dei primi movimenti con l'insorgenza della contrattura emiplegica e la relativa accentuazione dei riflessi tendinei, i disturbi della funzione statica, la parziale restaurazione motoria da azioni vicarianti, nonchè la patogenesi di quelle emiplegie che restano permanentemente flaccide, trovano verosimilmente la loro spiegazione nelle connessioni e nei rapporti — ancora a noi ignoti — che esistono fra questi due sistemi motorii, l'uno complementare dell'altro.

Finiamo dunque col concludere che non è del tutto esatta l'affermazione dei neurologi, quand'essi dicono che le sindromi motorie extrapiramidali si differenziano da quelle piramidali — oltre che per altri segni — anche perchè in esse non viene mai esaltato il regime dei riflessi tendinei. Di vero c'è questo: che non viene esaltato in quella forma e in quel grado che son propri dei perturbamenti piramidali. All'infuori di questa distinzione generale si può però dire, anzi si deve dire, che come vi ha una particolare ipotonia e vi ha una particolare ipo-reflessia, così esiste una speciale ipertonia ed esiste una speciale iper-reflessia di natura extrapiramidale.

Ulteriori e più minute indagini, condotte con i metodi comuni (per es. con quello di Jendrassik che accentua il riflesso tendineo perchè eleva la tonicità generale), ma con modificazioni opportune e con studiate varianti dei medesimi, soccorse dai più fini accorgimenti semiologici, all'uopo coadiuvati dai più sensibili registratori grafici (già impiegati da Rose, da Ettore Levi, da Wertheim-Salomonson, ecc. per lo studio dei riflessi tendinei nelle lesioni piramidali e nelle forme isteriche), serviranno a mettere in maggior evidenza il determinismo del riflesso tendineo in questi casi, e a meglio precisare le differenze che passano fra l'iper-reflessia da causa piramidale e quella da causa extrapiramidale.

Sappiamo intanto dai resoconti della *Société de Neurologie* (giugno 1921), che Claude e Morgue, studiando l'inscrizione grafica della contrazione muscolare reflessa in due casi di rigidità postencefalitica, trovarono che, contrariamente a quanto si osserva nelle affezioni della via piramidale, nelle quali la curva di discesa è rapida (risposta del tipo clonico), nella contrattura del tipo

parkinsoniano la curva segue invece una linea che discende molto obliquamente e lentamente a raggiungere quella orizzontale.

« Ce qui semble très particulier à la maladie de Parkinson avec rigidité — diceva d'altra parte nello stesso Congresso il Lhermitte, che in 15 casi di malattia genuina di Parkinson ha trovato 7 volte la riflettività tendinea viva — c'est la forme qu'affectent les réflexes tendineux ». In accordo con quanto io vengo osservando da un anno nello studio dei *rigores* postencefalitici, egli ha notato infatti una contrazione iniziale molto brusca (io ho parlato di un « *riflesso a scatto* »). A questa seguirebbe una decontrazione lenta, per effetto della quale — come constatarono Claude e Morgue osservando la curva miotonometrica — il segmento dell'arto ritorna con ritardo alla posizione primitiva di equilibrio (*risposta del tipo tonico*).

Il Dide, che con Guiraud e Lafage ha esaminato le sindromi parkinsoniane nella demenza precoce, così si esprime a questo proposito: « I riflessi tendinei appaiono molto ampi ma lenti, e il ritorno alla posizione primitiva può non avvenire, o avvenire a scosse ». Ed ecco la seconda varietà dei riflessi tendinei extrapiramidali accentuati, che io ho sopra chiamati « *riflessi titubanti* » (*risposta del tipo anisotonico*).

Non si può dunque non associare queste osservazioni a quelle dietro ricordate sul riflesso patellare nella corea, e non avvicinarle alle ricerche di quelli che riscontrarono nei muscoli ipertonici dei parkinsoniani dell'*Encephalitis amyostatica* una formula di reazione elettrica miotonica (Roux, Kleist, Söderbergh, Stöcker, Thomalla, Claude e Bourgnignon, Stertz, Rehn), constatata anche da me, come alle indagini degli altri, che studiando la contrazione idio-muscolare in queste forme morbose, poterono provocare facilmente con stimoli meccanici delle scosse mioloniche in alcuni gruppi muscolari (Luzzatto e Rietti, Santon e Cornet).

Esiste forse anche un qualche speciale riflesso patologico, specifico del perturbamento nelle vie motrici subcortico-spinali, come c'è ad es. quello di Babinski, caratteristico del perturbamento nelle vie motrici cortico-spinali. È infine lecito supporre, che qualche particolare sintoma patente, o qualche piccolo segno latente (distonico, discinetico, ecc.), possa indicare l'avvenuta interruzione di questo o di quel segmento del complicatissimo sistema miostatico cortico-cerebello-lenticulo-rubro-spinale, illuminando la diagnosi topica.

Il campo esteso del parkinsonismo postencefalitico ci sta dinanzi con tutte le sue incognite, ed è aperto per i giovani semiologi.

CONCLUSIONI.

L'A., dopo aver studiato il comportamento dei riflessi in molti casi di parkinsonismo post-encefalitico, fa notare come spesso esista — anche nelle lesioni del sistema motorio extrapiramidale — una iper-reflettività tendinea, la quale però si distingue da quella comune di origine piramidale per caratteri speciali, esponenti del perturbamento nervoso fondamentale che domina in tutte queste sindromi morbose, vale a dire della distonia.

Udine, ottobre 1921.

Centro Neurologico Militare di Bologna
diretto dal prof. V. Neri

Costola cervicale bilaterale con disordini vasomotori dell'arto superiore destro a tipo radicolare inferiore e della guancia omonima

pel dott. Giovanni Dagnini

Ai molti casi di costole cervicali di cui la letteratura medica, specie in questi ultimi tempi per il grande sviluppo preso dalla radiologia, si è arricchita, mi è sembrato opportuno aggiungere quello di un infermo da me osservato, che presenta un certo interesse non tanto per l'anomalia di sviluppo considerata in sè stessa, quanto per alcuni sintomi a carico del plesso brachiale destro e sopra tutto per disordini vasomotori alla guancia omonima ed all'arto superiore corrispondente. Questi disordini vasomotori, ed in ispecial modo quelli a carico dell'arto, hanno, nel caso speciale, una origine molto diversa dai disturbi circolatori e trofici, a volta imponenti, osservati in questa affezione e generalmente dovuti a compressioni ed eventualmente a successive trombosi dell'arteria succlavia.

Volgendo il mio studio al caso clinico, intendo sorvolare sulle particolarità anatomiche e di sviluppo delle costole cervicali, tralasciando le numerose classificazioni volta a volta fatte dal Luschka, Gruber, Riesmann, Dalla Vedova, e considerando solo quei particolari caratteri aventi rapporto coi sintomi offerti dal malato in questione.

Caso clinico. — A. S., carabiniere, d'anni 21. Anamnesi famigliare e remota negativa. L'ammalato racconta che nei primi di novembre del 1917, durante la ritirata di Caporetto, dopo alcuni giorni di faticosa marcia sotto la pioggia con lo zaino ed una piccola cassetta sulle spalle, incominciò a notare la comparsa di un senso di formicolio a tutto l'arto superiore destro non disgiunto da una molesta sensazione di stanchezza; il braccio allora diveniva pesante e l'ammalato era nell'impossibilità di servirsene.

Era tuttavia sufficiente un breve periodo di riposo, mettendo a terra lo zaino per mezz'ora, un'ora, perchè il formicolio lentamente si dileguasse ed il braccio riassumesse la funzionalità normale.

Da allora, quando il paziente è costretto, per ragioni di servizio, a gravarsi le spalle di un peso anche non eccessivo, il peso del moschetto ad esempio, si producono i fenomeni sopra detti ed anche la pressione continuata sopra la spalla sinistra provoca, se pure con minore intensità, il formicolio al braccio destro.

Da quel periodo di tempo fino ad oggi questi disturbi si sono alquanto accentuati; un certo tratto di cammino (2-3 km.) compiuto dall'infermo è sufficiente a ridestare il formicolio; sono inoltre comparsi dolori spontanei a tipo nevralgico all'arto superiore destro ed alla mano, intermittenti, presentandosi a tratti dopo un brusco movimento o dopo uno sforzo prolungato.

È invece costantemente dolorosa alla pressione la regione sopraclavicolare destra. Il dolore si propaga in avanti lungo il fascio clavicolare dello sternocleidomastoideo.

Oltre a ciò il paziente lamenta una spiacevole sensazione di calore alla faccia, localizzata alla guancia destra, sensazione che egli rassomiglia a vampe di fuoco che rapidamente si dileguano.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione fisica normale, di colorito un po' pallido, con pannicolo adiposo discretamente abbondante, masse muscolari ben sviluppate. Conformazione scheletrica regolare, salvo nella parte inferiore della colonna cervicale.

Negativi gli esami dell'apparecchio circolatorio, respiratorio e digerente.

All'*ispezione* del capo e del tronco notansi i fatti seguenti: il capo è *in toto* spostato alquanto a sinistra ed è piegato lateralmente verso destra; la spalla destra è un po' più sollevata della sinistra e spostata all'indietro, il muscolo trapezio destro è leggermente ma sempre contratto sì che il suo margine superiore forma una linea a convessità rivolta in alto. (Fig. 1).

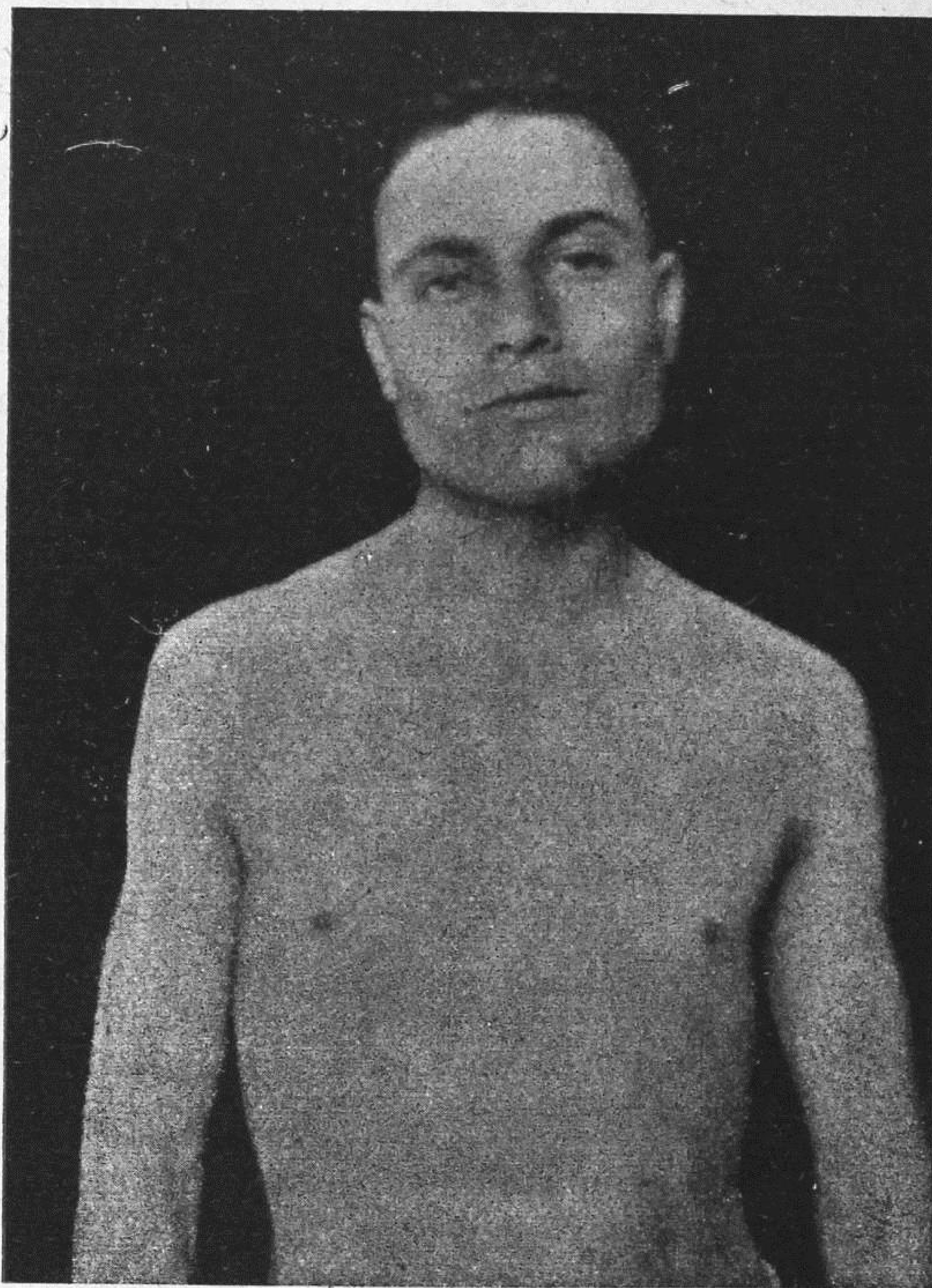


Fig. 1. — Posizione anomala del capo.

Tentando di togliere il capo da questa attitudine e piegarlo verso sinistra si risvegliano acutissimi dolori al lato destro del collo.

La fossa sopraclavicolare destra è prominente e due cm. circa al di sopra della clavicola nel suo terzo medio spicca una rilevatezza rotondeggiante, sotto alla quale le parti molli sono sollevate da una pulsazione arteriosa.

La *palpazione* della regione fa rilevare una bozza della grossezza di una noce, dai contorni lisci, di consistenza durissima, ossea; la più leggera pressione provoca dolori molto intensi sulla regione e irradiantisi in basso lungo il braccio destro, lateralmente ed indietro sul deltoide e sulla scapola.

Esame del sistema nervoso. — Posizione e movimenti dei bulbi oculari normali; non si notano asimmetrie facciali nè allo stato di riposo nè allo stato

di funzione dei muscoli mimici, salvo un lieve restringimento della rima palpebrale destra.

La lingua viene protrusa normalmente senza deviazioni.

Movimenti di masticazione e di deglutizione normali.

Dei movimenti del capo, come si è detto sopra, è limitato quello di flessione laterale a sinistra in causa della contrattura del trapezio destro; gli altri sono integri.

Movimenti del tronco, degli arti superiori ed inferiori normali salvo una lieve diminuzione della forza muscolare nell'arto superiore destro.

Sensibilità tattile, termica e dolorifica normali.

Movimenti riflessi. — Pupille eguali normalmente reagenti alla luce e alla accomodazione. Riflesso corneale normale.

Riflessi scapolare, tricipitale, olecranico, radiale, cubitale, normali.

Riflessi rotuleo, peroneale, achilleo, medioplantare, bicipitale, normali.

Riflessi cutanei normali.

Esame elettrico. — Esso svela a destra una ipoeccitabilità semplice alle correnti faradica e galvanica dei muscoli interossei, corto flessore del piccolo dito, abduttore del piccolo dito, cubitale anteriore (8^a radice cervicale, 1^a radice dorsale).

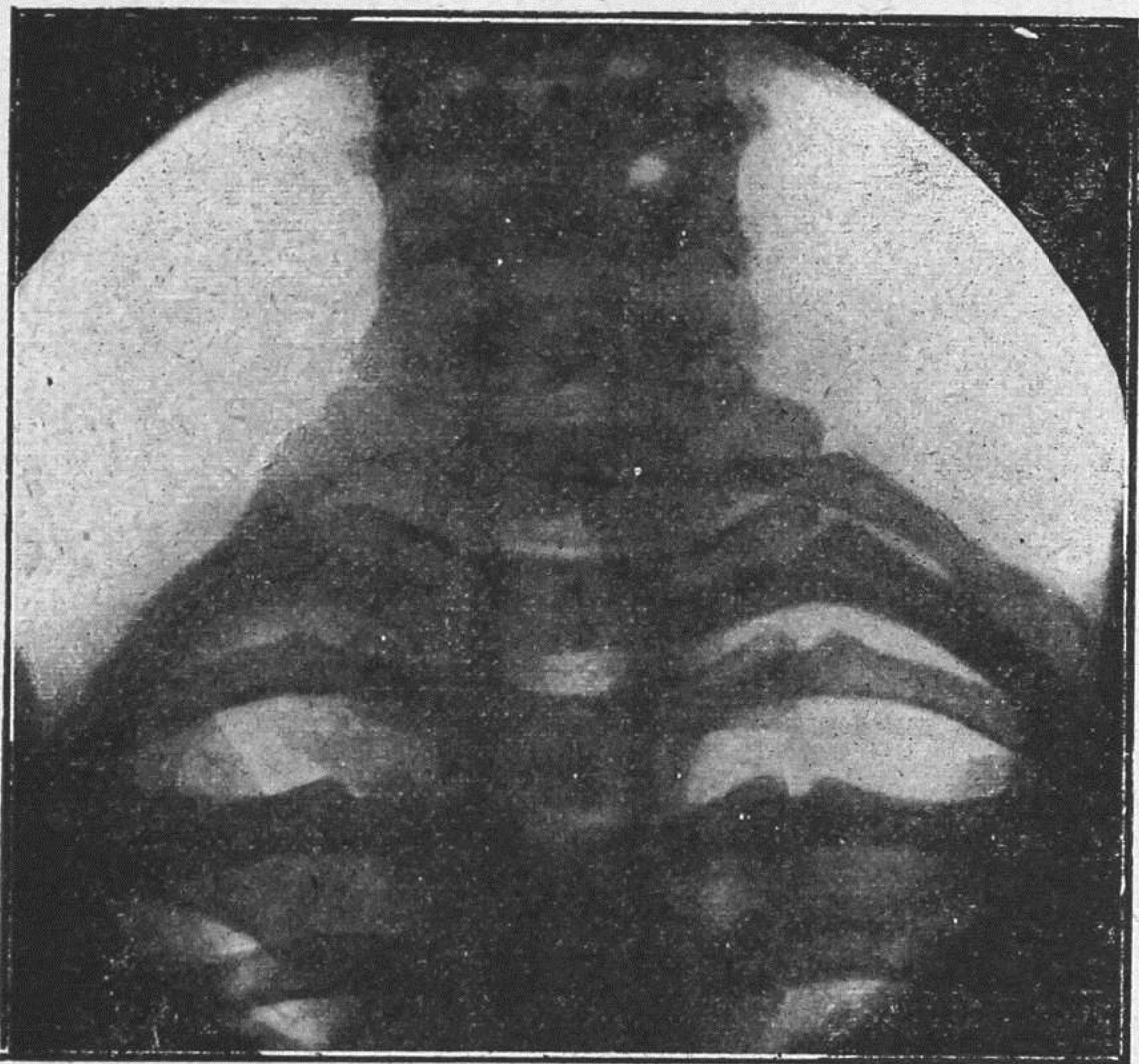


FIG. 2. — Radiogramma della regione cervico-dorsale — Decubito supino — Proiezione ventro-dorsale.

Inoltre l'eccitazione faradica del ramo sensitivo cutaneo del nervo cubitale al polso, mentre a sinistra provoca una caratteristica sensazione di formicolio, all'eminenza ipotenare ed alle ultime dita della mano (anulare e mignolo), a destra limita la sensazione al solo punto di applicazione dell'elettrodo (ipoestesia nel dominio dell'8ª radice cervicale).

Sistema vasomotorio. — Rivolta l'attenzione alle sensazioni di calore provate dal malato alla faccia si notò che la guancia destra era sensibilmente più calda della guancia sinistra. Con applicazione (mattina e pomeriggio) di termometri cutanei assai sensibili, ripetuta molte volte (agosto-settembre 1919) si potè riscontrare una costante differenza di temperatura tra le due guancie, oscillante fra 8 decimi di grado ed 1 grado in più a destra.

Oltre a ciò, essendo occorso, mentre si esaminava il malato, di avvertire al termotatto una differenza di temperatura tra l'eminenza tenare ed ipotenare del lato destro, furono applicati su queste regioni termometri cutanei e si

potè infatti stabilire che esisteva una differenza di circa un grado in meno nell'eminenza ipotenare rispetto all'eminenza tenare, e una differenza analoga si notò pure alla punta delle ultime due dita rispetto all'indice e al medio, al lato interno dell'avambraccio e del braccio rispetto al lato esterno, come risulta dalla seguente osservazione:

13 *agosto* 1919. — Temperatura ambiente gradi 29; termometri cutanei a bulbo piatto, applicazione per 5 minuti primi; guancia destra 36°, guancia sinistra 35°; arto superiore destro: anulare e mignolo 30°,8, medio e indice 31°,7; eminenza ipotenare 31°, eminenza tenare 32°; faccia interna avambraccio 32,2, faccia esterna avambraccio 33; faccia interna braccio 32,1, faccia esterna braccio 33.

L'applicazione successiva di termometri cutanei ripetuta più volte confermò i dati raccolti nei primi esami: tra l'eminenza ipotenare e tenare la differenza mostrò oscillare fra 7 decimi di grado ed 1 grado e così pure nelle regioni palmari delle dita della mano (indice e medio - anulare e mignolo) e fra la faccia interna ed esterna del braccio.

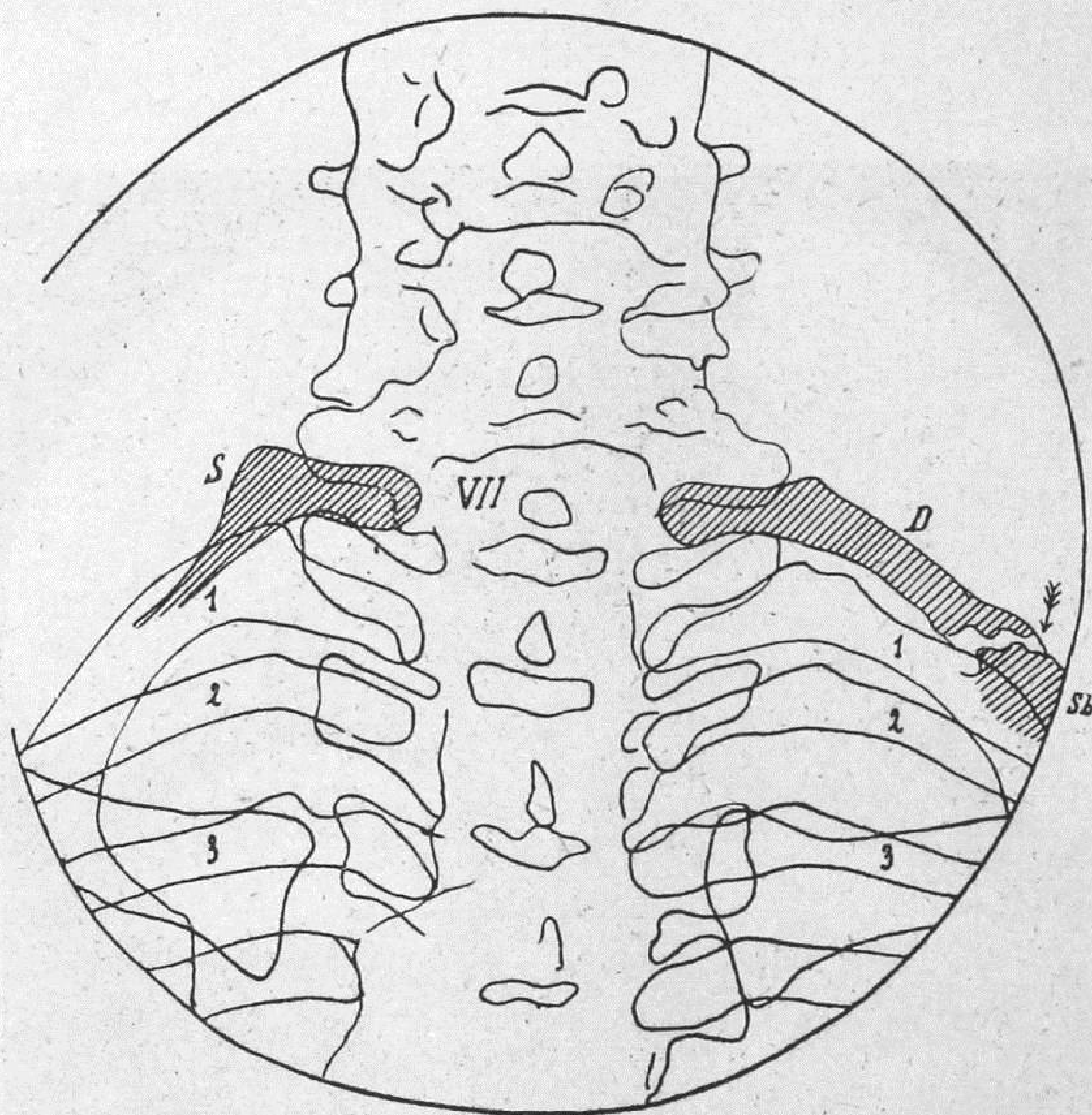


FIG. 3. — Calco del radiogramma della Fig. 2. — *S.* costola cervicale sin. — *D.* id., id destra — *VII,* ultima vertebra cervic. — *I,* prima vertebra dorsale — *1, 2, 3,* costole dorsali — *sb,* sbarra.

Nella faccia interna ed esterna dell'avambraccio si osservò talvolta una differenza sensibilmente superiore cioè da 1 grado ad 1 grado e mezzo.

Furono pure praticate misurazioni di confronto coll'arto superiore sinistro ed in esso non si trovarono che varianti di due decimi di grado.

L'esame radiografico (eseguito dal dott. Palmieri) svela la presenza di due costole soprannumerarie partenti dai due lati dell'ultima vertebra cervicale. (Fig. 2 e 3).

La costola di sinistra (S) è assai piccola; misura circa cm. 5 di lunghezza, con l'estremo foggiato a somiglianza del corrispondente delle costole dorsali; ha una doppia articolazione colla vertebra e termina con imagine sfumata, lievemente appuntita, al disopra della prima costola dorsale, con cui sembra fondersi.

La costola soprannumeraria (D) è più lunga dell'altra; misura 8 cm. di lunghezza, ha l'estremo prossimale come la precedente e termina all'estremo distale con un rigonfiamento irregolare e a clava di cui non si riesce a deter-

minare se si fonda e se si articoli con una protuberanza (S B) della faccia superiore della 1ª costola dorsale: tale protuberanza ossea, com'è noto, suol dirsi «sbarra». L'aspetto maculato di questa parte (segnata con la freccia alla fig. 3) fa ritenere molto probabile l'esistenza di un processo di osteo-periostite.

Diagnosi. — Dai fatti obbiettivi rilevati nella regione sovraclavicolare destra ed in ispecial modo dal reperto radiografico dianzi riferito, risulta chiaramente trattarsi di costola cervicale dipendente dall'apofisi trasversa della 7ª vertebra, a sede bilaterale, maggiormente sviluppata a destra con processo d'osteoperiostite all'estremo distale e con probabile aderenza alla prima costola toracica.

Posta così la diagnosi dell'affezione, analizziamo i fenomeni specialissimi che la costola determinava, notevoli sia per la distribuzione particolare di essi, sia perchè questa analisi permette di stabilire con probabilità i rapporti della costola stessa colle parti vicine.

Cinque sono i sintomi che risultano all'esame dell'ammalato:

1° in primo luogo i dolori spontanei nevralgici lungo il braccio destro, e, per rimanere in campo subbiettivo;

2° il dolore acutissimo che si risveglia in sito e propagantesi al braccio, comprimendo la bozza ossea sopraclavicolare ormai individualizzata come costola;

3° l'ipoeccitabilità elettrica di un certo gruppo di muscoli della mano e dell'avambraccio;

4° l'ipoestesia elettrica nel campo dell'8ª radice cervicale;

5° infine i disordini vasomotori manifestantesi sia nella faccia che nell'arto superiore.

Il fatto che con evidenza spicca sugli altri è la distribuzione tipicamente radicolare dei disturbi di eccitabilità dei muscoli allo stimolo elettrico, delle alterazioni a carico del sistema vasomotorio dell'arto e della diminuzione di sensibilità faradocutanea nel territorio di distribuzione dell'8ª radice cervicale.

I gruppi muscolari colpiti (interossei, corto flessore del piccolo dito, abduttore del piccolo dito, cubitale anteriore) e la distribuzione in banderella longitudinale lungo il lato interno della mano e dell'avambraccio dei disturbi vasomotori ci indicano essere l'offesa portata sulle due ultime radici del plesso (8ª cervicale e 1ª dorsale) o sul tronco primario da esse costituito (tronco primario inferiore), ma certamente non dopo il loro ingresso ed intreccio nel plesso, poichè avremmo allora un manifestarsi diffuso e meno chiaro di sintomi, nè tanto meno sui tronchi nervosi secondarii perchè in quest'ultimo caso si osserverebbe una pura distribuzione a tipo periferico dei disturbi accennati.

Ma vi è inoltre nel malato un altro ordine di fenomeni che permette di localizzare ancora e con sufficiente precisione il punto nel quale i tronchi nervosi vengono compromessi; voglio alludere ai disordini vasomotori della faccia.

Nelle paralisi radicali inferiori, tipo Dejerine Klumpke, appaiono con grande frequenza, come associazione, fenomeni di alta importanza nel dominio del simpatico cervicale; miosi paralitica, restringimento della rima palpebrale, enoftalmo, disturbi secretori e vasomotori nella guancia corrispondente, ac-

compagnati nei casi più gravi da appiattimento della guancia e non di rado anche da fenomeni distrofici delle ossa; tutto ciò per l'offesa dei rami comunicanti simpatici che partendo dalla 8ª radice cervicale e dalla 1ª toracica entrano nel ganglio cervicale inferiore; secondo le esperienze di Bernard il ramo comunicante della 1ª radice toracica contiene oltre alle fibre vasomotorie e secretorie anche fibre motrici destinate all'iride; queste fibre nate nella midolla cervicale (centro cilio-spinale di Budge) risalgono il cordone simpatico fino a giungere attraverso l'anello di Vieussens al ganglio cervicale superiore. Di qui per filetti speciali che uniscono questo ganglio al ganglio di Gasser si portano in quest'ultimo per poi giungere, immettendosi nella branca oftalmica del trigemimo, al ganglio ciliare.

È vero che nel mio caso faceva difetto la miosi pupillare, non esistevano disturbi a carico del riflesso irideo, e, quanto all'ampiezza della rima palpebrale, non si notava al lato destro che un restringimento di grado minimo. Ma il costante aumento di circa un grado di temperatura da me riscontrato nella guancia corrispondente al lato della lesione permette di stabilire una lieve ma sicura offesa di uno o forse di entrambi i rami comunicanti simpatici derivanti dall'ottavo nervo cervicale e dal primo toracico, o dello stesso ganglio simpatico cervicale inferiore, la quale offesa doveva limitarsi alle fibre vasomotrici che si distribuiscono alla corrispondente metà della faccia, risparmiando completamente la parte del ganglio o delle fibre dei rami comunicanti che presiedono all'innervazione del dilatatore della pupilla.

E poichè i rami comunicanti si distaccano dal nervo 6 od 8 mm. al di fuori del fore di coniugazione, occorre ammettere che la sede di tale disordine fosse localizzata molto profondamente in vicinanza della colonna cervicale.

Se d'altra parte si considera che la distribuzione dei fenomeni vasomotori e dei disturbi della reazione elettrica nell'arto superiore presentava i caratteri proprii delle lesioni radicolari (8ª C. e 1ª D.), ciò che permise, come si è detto, di escludere un'offesa del plesso brachiale già costituito, risulta chiaramente come una causa unica, lesiva nello stesso tempo delle radici anzidette e del ramo comunicante del simpatico cervicale, dovesse presiedere alla genesi dei disturbi accennati.

Poteva trattarsi di una compressione diretta da parte dell'estremità prossimale della costola soprannumeraria, eventualmente ingrossata da un processo di osteo-periostite; ipotesi questa invocata, a spiegazione dei disordini nervosi prodotti da costole cervicali, da Dejerine, Pierre Marie, Crouzon, Chatelin. Ma nel mio caso, mentre era dimostrato dal reperto radiologico un processo osteitico nell'estremità distale della costola, nessun indizio appariva di siffatta lesione nella estremità prossimale. Ciò non porta necessariamente ad escludere che il fatto infiammatorio esistesse e che da questo e dai rapporti speciali della costola colla colonna vertebrale si generasse un certo grado di compressione sufficiente a determinarvi la lievissima offesa dianzi descritta.

Ma un'altra ipotesi merita in questo caso di esser presa in considerazione perchè fondata su recenti reperti anatomici e chirurgici (Scalone) e perchè essa rende conto assai meglio del predominio offerto dalla casistica clinica

delle costole cervicali di disturbi nervosi a carico degli ultimi due nervi del plesso ed in ispecial modo del 1° nervo toracico, perchè più basso.

Lo Scalone infatti, in un caso da lui operato, ha potuto osservare che il plesso brachiale prima di dirigersi in basso, verso lo spazio interscalenico, riposa sulla costola anomala. Si comprende così come l'ultimo nervo cervicale e segnatamente il primo nervo toracico situati all'uscita dal foro di coniugazione ad un livello più basso della costola debbano per portarsi a costituire il plesso accavallare l'ostacolo prodotto dalla costola stessa e di qui subire uno stiramento a cui partecipano pure i rispettivi rami comunicanti.

Senza voler formulare, rispetto al meccanismo dei fenomeni osservati nel mio caso, un giudizio assoluto, è certo che la sede dei disturbi vasomotori sensitivi ed elettrici nel dominio della 8ª radice cervicale e 1ª radice dorsale e dei rami comunicanti diretti al ganglio inferiore del simpatico, si accorderebbe assai bene con quest'ultima ipotesi.

Venendo ora a considerare più particolarmente i disordini vasomotori osservati a carico del braccio, mi sembra opportuno fare un rapido accenno su quanto è noto intorno a questi disordini nelle varie affezioni del sistema nervoso centrale e periferico.

Nelle lesioni corticali e sopratutto dei nuclei della base, i quali, secondo le ricerche di Russ, Von Monakow, Schiff, Girard, Horsley, Withe, Nothnagel, contengono centri vasocostrittori (corpostriato) e vasodilatatori (talamo ottico), si manifestano a volte disordini vasomotori negli arti del lato opposto e ciò confermano le osservazioni di Parhon e Goldstein eseguite su gran numero di emiplegici.

Questi disturbi negli arti paralizzati si esplicano o con diminuzione della temperatura cutanea e pallore della cute, o con aumento della temperatura e rossore: tali differenze di temperatura fra il lato sano e il lato paralizzato che variano in generale da 5 decimi di grado ad un grado, un grado e mezzo, ma che a volte giungono fino a 7 od 8 gradi, sembra si debbano mettere in rapporto con lesione di centri a funzione diversa (vasocostrittrice e vasodilatatrice) o con il grado della lesione (distruzione di centri o di vie di connessione, o solo compressione ed irritazione).

Disordini vasomotori sono stati descritti in affezioni pontine (Souques e Vincent) bulbari (termoasimmetria di Babinski), e midollari, segnatamente quando siano colpite le cellule simpatiche situate attorno al canale ependimale (siringomielia) o la sostanza grigia delle corna laterali (Onuf e Collins) o le vie di conduzione che da questi centri partono.

Di grande importanza per l'interpretazione dei disordini vasomotori nel caso che descrivo, è un'osservazione del Dejerine nella ematomelia cervicale; egli ha notato che se l'emorragia ha sede a livello dell'8° segmento cervicale e del 1° segmento dorsale, nella zona di distribuzione radicolare corrispondente al territorio delle due radici suddette (lato interno del braccio, dell'avambraccio ed eminenza ipotenare) si ha *raffreddamento della cute.*

Nelle paralisi radicolari e particolarmente nella radicolite ischiatica e nelle paralisi periferiche da neurite, sono reperto abbastanza comune i disturbi vasomotori; le numerosissime ricerche, specie di autori francesi (Babinski.

Pierre Marie, Souques, Meige, Dejerine-Klumpke, Pitres, Tinel, Leriche, Léri, André-Thomas, Vincent, Froment, Claude, Athanassio-Bénisty, ecc.), eseguite in questo senso sull'ingente numero di feriti di nervi misti periferici nella grande guerra hanno con maggiore sicurezza stabilito la forma, l'entità, ed anche le probabili ragioni per cui essi si producono.

Il Pitres, riassumendo un numero rimarchevole di comunicazioni sull'argomento e basandosi sopratutto sulle accurate ricerche di Claude e Chauvet ha potuto concludere che nelle sezioni totali di un nervo si avrebbe nel territorio di distribuzione di questo una vaso-dilatazione con ipertermia, maggiormente dimostrabile tenendo l'arto pendente per qualche tempo. Henri Meige con l'Athanassio-Bénisty ha sistematicamente ricercato i disturbi vasomotori nei feriti di nervi periferici ed ha segnalato la frequenza di lesioni vasali associate alle lesioni nervose in un grande numero di casi nei quali i fenomeni a carico dell'apparecchio vasomotorio erano accentuatissimi.

Da numerosi autori è stato osservato che le fibre simpatiche perivasali sono talora colpite assieme ai tronchi nervosi: siamo perciò indotti a credere che come queste fibre accompagnanti i vasi hanno una importanza specialissima nella produzione della così detta causalgia (manifestazione questa che si associa con frequenza ai disturbi vasomotori) così debbano esplicare una parte primaria nella produzione dei disordini vasomotori in genere, poichè è sufficiente, senza giungere alla lesione della parete vascolare vera e propria, che il vaso sia in certe ferite imbrigliato e compresso. I disordini vasomotori, non sarebbero in tal caso che l'espressione di una nevrite simpatica (Leriche, Meige).

Ma, come ho detto, basta l'offesa dei tronchi nervosi periferici per determinare siffatti disturbi di vascolarizzazione degli arti; e ciò in rapporto colla presenza di fibre simpatiche nei nervi misti, come già da tempo fu dimostrato dalle ricerche dello Schiff e di Egger, i quali poterono stabilire che le fibre vasomotrici per l'arto superiore provenienti dal midollo (specie toracico) non solo giungevano attraverso il cordone simpatico direttamente ai vasi sanguigni, ma anche si immettevano nelle radici del plesso la cui sezione totale determinava forti disturbi della regolazione termica.

Fra i nervi misti periferici la cui offesa dà luogo a disturbi vasomotori, certamente il mediano e lo sciatico debbono porsi in primo luogo (la sezione dello sciatico produce vaso-dilatazione ed ipertermia nella coscia dell'animale da esperimento) sia per l'abbondanza delle fibre vasomotrici contenute nei rispettivi tronchi nervosi, sia per la presenza di un'apparato vascolare di eccezione: essi infatti posseggono un'arteria propria.

Meno accentuati, ma pure di certa entità, sono i disturbi vasomotori che si producono nelle lesioni del radiale e del cubitale.

Dalle numerose ricerche eseguite al centro neurologico di Bologna dal Neri sui feriti ai nervi misti periferici risulta generalmente nella paralisi del radiale un aumento della temperatura cutanea nella zona di distribuzione del predetto nervo, nella paralisi del cubitale una diminuzione. Dico generalmente poichè le cause di variazione dei predetti fenomeni sono molteplici, ed accenno fra queste al grado diverso di offesa dei singoli nervi, che possono aver subito

sezione totale o strappamento o solo compressione ed irritazione determinando effetti variabili su di un apparecchio così squisitamente sensibile.

Anche le lesioni delle radici si accompagnano non di rado a disturbi della regolazione termica.

Nelle paralisi della 7ª radice cervicale Leignel-Lavastine e Courbon hanno riscontrato ipertermia e così pure il Neri, nelle lesioni della 7ª, ha osservato vascolarizzazione esagerata della mano ed elevazione termica, inducendo che questi fenomeni riconoscono la loro origine in un disturbo dell'innervazione vasomotoria che seguirebbe principalmente la 7ª radice cervicale; nelle offese della 8ª cervicale e della 1ª dorsale è stata invece più volte notata dal Neri stesso uno ipotermia spiccata nella zona di distribuzione di queste radici. analogamente a quanto osservò il Dejerine nell'ematomielia cervicale, come venne sopra accennato.

Il mio caso appartiene a quest'ultimo gruppo; coesistono infatti disturbi lievi di eccitabilità elettrica dei muscoli animati dalle radici, 8ª cervicale e 1ª dorsale, disturbi lievissimi di conducibilità elettrica a carico delle branche sensitive cutanee pure dipendenti dalle radici in questione e una differenza di temperatura fra il lato esterno ed interno della mano e rispettivamente del braccio e dell'avambraccio che appunto rispecchia (per quel che riguarda il lato interno) la distribuzione cutanea sensitiva delle radici stesse.

Ed è appunto notevole il fatto dell'accordo esistente fra la mia osservazione e le altre di paralisi delle due ultime radici del plesso brachiale e di paralisi del cubitale (che, come si sa, emana dalle suddette radici) ove suole osservarsi un abbassamento di temperatura rispetto al lato sano e anche rispetto alla zona di distribuzione di altre radici, in ispecial modo della 7ª, o del radiale stesso di cui l'offesa produce in generale una elevazione termica.

Quale sia la causa di tale diverso comportamento fra gli effetti delle lesioni di una radice e dell'altra è difficile dire.

Se il fenomeno non si presentasse con relativa costanza come finora è stato osservato in parecchi casi, si potrebbe pensare che talvolta si trattasse di una condizione paralitica dei rami nervosi simpatici, talvolta di uno stato irritativo; onde l'aumento o la diminuzione dell'afflusso sanguigno secondo che i nervi vasomotori siano paralizzati o stimolati.

Potrebbe pure supporsi che un contenuto numerico diverso di fibre vasocostrittrici e vaso-dilatatrici nei singoli nervi e nelle radici rispettive, determinasse, secondo la prevalenza delle une o delle altre, talvolta una dilatazione vasale di origine paralitica, talvolta per la stessa causa, una vaso-costrizione. Ma, contro questa ipotesi, sta il fatto, provato sperimentalmente, che i nervi vaso-dilatatori non hanno tono, e che perciò il loro difetto funzionale non produce la vaso-costrizione supposta.

Resta dunque incerto il meccanismo del fenomeno per quanto, come dato obbiettivo, la sua esistenza non debba mettersi in dubbio.

Il mio caso poi offre un particolare interesse per la considerazione delle cause generatrici dei disturbi di irrigazione sanguigna frequenti nella casistica delle costole cervicali, e che assumendo intensità estremamente diversa

variano da turbe lievissime fino a raggiungere a volte l'imponente sindrome di gangrena dell'arto.

Mi preme quindi bene rilevare come vadano ben distinti quei casi, e sono la maggior parte, (l'Halsted (1) su 525 casi di costola cervicale ha osservato disordini vascolari 106 volte) in cui i disturbi circolatori sono dovuti a deficienza della irrigazione sanguigna nell'arto determinata da forte compressione diretta dell'arteria succlavia o da successiva trombosi di essa, come nei pazienti studiati dallo Schiassi, da quelli in cui questi disordini possono essere dati da offesa del simpatico perivasale ed infine dai disordini dovuti unicamente a lesioni dei tronchi nervosi contenenti fibre simpatiche.

I disordini vasomotori osservati nel mio infermo appartengono a questa ultima categoria e costituiscono, credo, nella casistica della costola cervicale una rarità; vi è solo un caso recentissimamente trattato dal Leriche di costola soprannumeraria della 1ª vertebra lombare, in cui, esclusa ogni lesione dei vasi sanguigni, per offesa dei rami comunicanti simpatici diretti al primo ganglio lombare si produceva raffreddamento nel polpaccio e nel piede, caso che sotto un certo aspetto può paragonarsi a quello da me descritto.

Un ultimo punto cui voglio accennare è la questione della insorgenza dei disturbi nel nostro paziente.

Osserviamo come si manifestarono i primi sintomi subbiettivi: l'infermo non aveva mai sofferto fino al novembre 1917 cioè alla età di 18 anni nevralgie nè senso molesto di stanchezza all'arto superiore destro; improvvisamente o quasi, dopo uno sforzo prolungato, costituito da alcuni giorni di faticosissime marcie con le spalle gravate da un peso non indifferente si iniziarono gl'intensi dolori e il formicolio al braccio. Come si può interpretare questa insorgenza rapidissima di fenomeni legati ad una anomalia scheletrica che bisogna supporre già da tempo esistente e rimasta silenziosa ed occulta per tanti e tanti anni?

La questione fu già posta e dibattuta ampiamente alla Società di Neurologia di Parigi nel novembre 1902.

Il Dejerine ed Armand Délille presentando una donna affetta da costola cervicale si domandarono come mai essa fino a 33 anni non avesse avuto alcuna sofferenza e come fenomeni gravi interessanti il plesso brachiale fossero potuti comparire improvvisamente ed in quella età, ed ammisero l'ipotesi, del resto assai verosimile, che in questa costola si fosse avuta allora una spinta osteogenetica avente per effetto un notevole accrescimento in lunghezza della costola anomala. A tale oggetto il Dufour rammentando il caso di una sua malata affetta pure da costola cervicale con paralisi radicolare del plesso brachiale, nella quale i fenomeni si erano iniziati in seguito ad una gravidanza, seguita da grippe con complicazioni bronchitiche, rilevava l'importanza della presenza di un fatto generale morboso agente sulla costola in questione.

Il Brissaud invece era propenso a credere trattarsi di una infiammazione ossea prodottasi là dove esisteva una anomalia scheletrica, e non vedeva in

(1) Citato da LERICHE.

ciò una semplice coincidenza, ma richiamava il fatto che le anomalie sembrano punto di partenza di successivi processi morbosi di varia natura (Geoffroy Saint-Hilaire). Senza voler pronunciarmi decisamente per l'una o per l'altra di queste ipotesi credo tuttavia opportuno rilevare che negli ultimi casi raccolti nella letteratura e quasi tutti a sviluppo rapido delle rispettive sindromi cliniche vengono posti come movente causale in primo luogo i traumi. I quali possono talvolta agire direttamente come provocatori degli accennati disturbi, ma per lo più consistono nel ripetersi di sforzi muscolari, in movimenti bruschi del collo e degli arti superiori, nel portare pesi sulle spalle; donde si creano altrettante condizioni favorevoli sia all'abnorme accrescimento della costola, sia allo svilupparsi di processi morbosi a carico dell'osso.

E così in alcuni fra i casi citati i disturbi si iniziarono in seguito alla pressione esercitata dalle corregge dello zaino sulla fossa sopra clavicolare; in altri casi essi seguirono a marce prolungate.

Del resto si è osservato che i disturbi predetti compaiono generalmente nell'età in cui l'infermo entra nella piena attività della vita, allorquando alcuni mestieri o il lavoro in genere possono più facilmente divenire causa di eventuali irritazioni della costola abnorme o di compressioni e di stiramenti del plesso brachiale, tanto da far sorgere disturbi subbiettivi che da prima non esistevano od erano di entità trascurabile.

Per quel che riguarda il mio caso, se si considera che il paziente dovette percorrere un lungo cammino a piedi con una zaino pesantissimo sulle spalle, è questo un valido argomento di conferma all'ipotesi che i traumi e gli sforzi muscolari abbiano una parte importantissima nel provocare, in un dato momento della vita, quelle sindromi dolorose e motorie dell'arto superiore che richiamano l'attenzione sull'esistenza di una costola cervicale latente.

CONCLUSIONI.

Trattasi di un caso di costola cervicale bilaterale, con maggior sviluppo a destra, in un giovane di 21 anni il quale, sofferente per dolori nevralgici lungo l'arto superiore destro, presentava obbiettivamente una ipoeccitabilità elettrica dei muscoli innervati dalla 8ª radice cervicale e 1ª dorsale, disturbi termici (diminuzione di circa 1 grado della temperatura cutanea) nella zona di distribuzione radicolare sensitiva delle due radici suddette ed a carico del simpatico cervicale destro (aumento di 1 grado nella metà destra della faccia).

Riguardo all'origine di questi fenomeni è probabile che, data la sede molto bassa dell'8ª radice cervicale e della 1ª dorsale rispetto alla costola anomala, le radici stesse nel loro passaggio sopra la costola per formare il plesso brachiale, subissero uno stiramento e con ciò fossero pure lievemente stirati i rami comunicanti del simpatico che vanno al ganglio cervicale inferiore. In tal modo per l'offesa di fibre vasomotorie decorrenti nei nervi misti e di quelle distribuentesi alla faccia poterono determinarsi i disturbi termici anzidetti.

Quanto all'insorgenza improvvisa dei dolori nell'arto colpito, i fatti svoltisi nel paziente stanno a confermare l'ipotesi accolta dalla maggior parte

degli AA. che ammette l'influenza dei traumi e degli sforzi muscolari come elemento genetico di disturbi meccanici o infiammatori legati alla costola anomala.

***

Al prof. Vincenzo Neri che mi consigliò e guidò nello studio di questo caso rendo vivissime grazie.

BIBLIOGRAFIA.

1. Athanassio-Bénisty. *Formes cliniques des lésions des nerfs,* 1918.
2. Babinsky. *Therme asymétrie d'origine bulbaire.* Revue neurologique, n. 10, 1905.
3. Id. *Sur les lésions des nerfs par blessures de guerre.* Revue neurologique, n. 17, 18 maggio-giugno 1915.
4. Bertolotti. *Le anomalie congenite del rachide cervicale. Chirurgia degli organi di movimento.* Vol. II, fasc. 4, ottobre 1920.
5. Bolognesi. *Sopra un caso di costola cervicale unilaterale.* Rivista ospedaliera, vol. IV, n. 26, 1914.
6. Brunetti. *Sulle coste cervicali.* Il Policlinico, Sezione Pratica, 1907, n. 17.
7. Castellino e Pende. *Patologia del simpatico,* 1915.
8. Dalla Vedova. *Le costole cervicali nella patologia.* Archivio e Atti della Società Italiana di chirurgia, ottobre 1908.
9. Dejerine. *Sémiologie des affections du système nerveux,* 1914.
10. Id. *Les radiculites.* Revue neurologiche, n. 3, marzo 1916.
11. Id. *Les blessures de la moëlle cervicale.* Revue neurologique, n. 11-12, 1916.
12. Dejerine e Armand Delille. *Un cas de paralysis radiculaire supérieure bilatérale du plexus brachial, à symptomatologie surtout sensitive, due à la présence des côtes cervicales supplémentaires.* Revue neurologique, 1902, n. 21.
13. Dejerine e Thomas. *Maladies de la moelle épinière,* 1909.
14. Dejerine e Mouzon. *Un cas de thrombose de l'artère sous clavière par côte cervicale supplémentaire.* Revue neurologique, n. 18, marzo 1915.
15. Dejerine e Klumpke. *Paralysis radiculaire totale du plexus brachial avec phénomènes oculo-pupillaires.* Revue neurologique, 1908, n. 13.
16. Donaldson. *Nota su un caso di costola cervicale bilaterale.* British medical Journal, n. 2544, ottobre 1909.
17. Dubois. *Un cas de côte cervicale.* Archives médicales belges, n. 7, 1919.
18. Egger. *Contribution à la topografie radiculaire et périphérique des vasomoteurs de l'extrémité supérieure chez l'homme.* Soc. de Biologie de Paris, 8 giugno 1901.
19. Egger e Armand Delille. *Paralysie radiculaire du type Dejerine Klumpke d'origine traumatique.* Revue Neurologique, 1903, n. 8.
20. Ferrannini. *Contributo allo studio delle lesioni del simpatico nelle lesioni dei nervi periferici.* Riforma medica, anno XXXIII, n. 9-10, marzo 1917.
21. Gardner. *Les côtes cervicales chez l'homme.* Gazette des Hôpitaux, anno LXXX, n. 59, 62, 1907.
22. Gaucher e Crouzon. *Une observation de côte cervicale d'origine hérédo-syphilitique.* Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, anno XXIX, n. 25, luglio 1913.
23. Gley. Physiologie, 1913.
24. Goodhart. *Costole cervicali e loro relazioni con le malattie nervose.* American Journal of the medical sciences, n. 452, 1916.
25. Grasset. *Les centres nerveux,* 1905.

26. Guillemin. *Interprétations nouvelles sur la nature des productions des côtes cervicales ou lombaires chez l'homme, et des modifications concomitantes observées souvent dans les divers segments de la colonne vertébrale.* Société de médicine de Nancy, mai 1911. Revue médicale de l'est.

27. Laignel-Lavastine e Courbon. *Causalgie par lesion de la VII paire cervicale.* Revue neurologique, giugno 1916, n. 6.

28. Leriche. *De la sympathectomie périartérielle et des ses résultats.* Presse médicale, n. 50, 10 settembre 1918.

29. Id. *Troubles vaso-moteurs et douloureux du pied, provoqués par un côte lombaire: fausse sciatique d'origine vertébrale.* Presse médicale, 1920, n. 32.

30. Id. *Sur la dilation de l'artérie sous-clavière située en aval d'un côte cervicale.* Presse médicale, n. 32, 1921.

31. Marie Pierre, Crouzon e Chatelin. *Des accidents causés par l'existence de côtes cervicales et de leur fréquence.* Six observations. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, anno XXIX, maggio 1913.

32. Id. Id. Id. *Trois nouvelles observations de côtes cervicales remarquables par quelques particularités cliniques.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, anno XXIX, n. 25, luglio 1913.

33. Marie e Chatelin. *Côte cervicale unilatérale droite et atrophie thénarienne.* Revue neurologique, n. 6, giugno 1907.

34. Meige e Athanassio Bénisty. *De l'importance des lésions vasculaires associées aux lésions des nerfs périphériques dans les plaies de guerre.* Bull. et Mém. de la Société méd. des Hôp. de Paris.

35. Id. Id. *Les signes cliniques des lésions de l'appareil sympathique et de l'appareil vasculaire dans les blessures des membres.* Presse médicale, n. 20, 1916.

36. Mingazzini. *Lesione dell'ottava cervicale sinistra da pallottola di fucile, sindrome di Bernard-Horner.* Policlinico, Sezione medica, anno XXIV, maggio 1917, n. 6.

37. Muratori. *Costa cervicale pseudosopranumeraria bilaterale. Ipoplasia unilaterale, a tipo radicolare, di alcuni gruppi muscolari del cinto scapolare destro.* Il Policlinico, Sezione medica, giugno 1915, n. 6.

38. Neri. *Importance sémiologique de l'examen électrique de la sensibilité cutanée.* Revue neurologique, 1920, n. 1.

39. Id. *Turbe vasomotorie della mano nella lesione del plesso brachiale.* Bullettino Scienze Mediche di Bologna, marzo 1919, n. 3.

40. Osler. *Fenomeni vasomotori, sensoriali e muscolari dipendenti dall'esistenza di costole cervicali.* The American Journal of the medical Science, n. 457, aprile 1910.

41. Id. *Costole cervicali con disturbi circolatori.* Proceedings of the Royal Society of Medicine of London. Clinical Section, ottobre 1917, n. 1.

42. Parhon e Goldstein. *Contribution à l'étude du rôle du cerveau dans l'innervation des organes de la vie végétative à propos de deux cas dhémiplégie.* Revue neurologique, 1902, n. 20.

43. Id. Id. *Sur quelques troubles vaso-moteurs dans l'hémiplegie.* Roumanie médicale, n. 3, 1909. Rif. in Revue Neurologique, n. 57, 1902.

44. Parkes Weber. *Costole cervicali con atrofie dei muscoli della mano.* Proceedings of the Royal Society of Medicine of London, vol. IV, n. 3, Clinical section, 1912.

45. Pasini. *Un caso di costola cervicale con sintomi vascolari.* Chirurgia degli organi di movimento, vol. IV, fasc. 5-6, dicembre 1920.

46. Pitres. *La valeur des signes cliniques dans les blessures des nerf périphériques.* Revue neurologique, n. 4-5, 1916.

47. Ravenna. *Sui disturbi vasomotori dell'emplegia.* Rivista di patologia nervosa e mentale, vol. XV, n. 1, 1910.

48. Santon. *Observation de côtes cervicales.* Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, anno XXIX, n. 26, luglio 1913.

49. Scalone. *Nozioni chirurgiche sulla costola cervicale.* La chirurgia degli organi di movimento, vol. II, n. 3-4, 1918.

50. Schiassi. *Sindromi nervose e vascolari per anomalie dello scheletro.* La chirurgia degli organi di movimento, vol. V, fasc. III, giugno 1921.

51. Souques et Vincent. *Lésion péduncolaire avec thermo et vaso-asymétrie. Lésion protubérantielle avec thermo et vaso-asymétrie et dissociation syringomyélique de la sensibilité.* Revue neurologique, n. 8, 1907.

52. Spallita. *Sul decorso delle fibre centripete del gran simpatico.* Archivio Italiano di biologia, vol. XLIV, n. 2, 1905.

53. Testut e Marchand. *Contribution à l'étude anatomo-clinique du plexus brackial.* Revue neurologique, n. 10-11-12, 1917.

54. Thomas André. *Syndrome du ganglion cervicale inférieur du grand sympathique dans les blessures de guerre.* Presse médicale, n. 36, giugnfo 1918.

55. Id. *Variations et réactions thermiques locales dans les blessures du système nerveux.* Revue neurologique, n. 11-12, 1916.

56. Id. *Des troubles radiculaires des sénsibilités superficielle et profonde dans un cas de paralysie radiculaire du plexus brachial.* Revue neurologique, n. 12, 1904.

57. Thomas André e Jumentié. *Paralysie radiculaire du plexus brachial d'origine traumatique, syndrome sympathique, oculo-pupillaire et vasomoteur.* Revue neurologique, n. 8, aprile 1913.

58. Tinel. *Les blessures des nerves,* 1916.

59. Id. *Troubles sympathiques du membre supérieur par lésion des III e IV racines dorsales.* Revue neurologique, n. 6, giugno 1907.

60. Id. *Contribution à l'étude de l'origine sympathique de la causalgie.* Revue neurologique, n. 10-11-12, 1917.

61. Id. *Contribution à l'étude des territoires sympathiques. Un cas de lesion du plexus brachial avec topografie spéciale des troubles vasomoteurs.* Revue neurologique, n. 10-11-12, 1917.

62. *Id. Syndromes sympathiques dans les causalgies.* Revue neurologique, n. 10-11-12, 1917.

63. Id. *Les algies sympathiques.* Presse médicale, n. 27, avril 1921.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXIX Roma, 1 Marzo 1922 Vol. XXXI-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale di Santa Maria Nuova - Reggio Emilia

Sulla sifilide della milza

Dott. prof. Alberto Furno, medico primario, libero docente.

Dal punto di vista anatomo-patologico, qualche cosa si conosce intorno alla sifilide della milza; ma dal punto di vista clinico, poco o nulla è stato studiato questo interessantissimo argomento; così che tra i varii capitoli di sifilide viscerale questo della sifilide splenica è uno dei più scialbi, dei più astrusi, confusi, incompleti. Dirò subito che ciò dipende in gran parte da tutta la patologia della milza, pochissimo nota e tuttora in via di chiarimento; pure, secondo il mio modesto avviso, questo capitolo è degno di esser fatto, e per la sua importanza dottrinale, e per il grandissimo interesse pratico che presenta. Avendo avuto occasione di incontrare nella mia pratica ospitaliera alcuni bellissimi esempi di lue splenica, ed essendomi ormai dedicato da molti anni allo studio di queste alterazioni viscerali legate alla sifilide, ho cercato di raccogliere in questo lavoro, con la maggior chiarezza ed esattezza possibili, quanto ho appreso e dalla letteratura esistente e dalla esperienza mia personale.

Per essere precisi e chiari, sarà bene dividere questo studio in varii paragrafi: nel primo ci occuperemo della sifilide splenica quale si osserva nel periodo secondario; nel secondo quale si presenta nel periodo terziario; nel terzo della sifilide splenica ereditaria ed ereditaria tardiva.

a) *Sifilide splenica nel periodo secondario.* — Nessuna notizia si ha sulle alterazioni anatomo-patologiche spleniche dovute alla lue in questo precoce periodo dell'infezione: è difficilissimo che essa provochi la morte in questo stadio, e se qualche luetico muore anche durante il massimo momento delle manifestazioni secondarie, per altra causa, come nel caso di Gold (morto per eresipela), non sono certo le alterazioni eventualmente rintracciabili da riferirsi con tutta sicurezza alla lue piuttosto che all'altra infezione acuta.

Clinicamente però si può senza dubbio affermare che nel periodo secondario la milza è l'organo interno che più frequentemente partecipa del quadro clinico, sia ipertrofizzandosi considerevolmente, sia determinando quadri morbosi di alto interesse scientifico e pratico.

Biermer, nel 1862, e Weil nel 1873, osservarono tumore splenico considerevole in sifilitici con manifestazioni secondarie mucose e cutanee; più tardi Wewer nel 1876, Haslund e Nolte nel 1883, confermarono il reperto, pur ammettendo la relativa sua rarità; mentre Avanzini, e Schuchter lo riscontrarono, il primo in un quarto dei casi esaminati, il secondo in 6 su 22 ammalati.

Dei nostri italiani Queirolo e Bianchi, e poi più largamente Colombini, dimostrarono che il tumore di milza nei sifilitici recenti è molto frequente, anzi quasi costante, così nei gravi che nei casi leggeri. Bruhns ha contestato vivacemente i reperti degli aa. italiani, attribuendo alla loro indagine semeiologica la frequenza del sintoma; però mi sia lecito qui di dubitare piuttosto della sicurezza clinica del dott. Bruhns, che di due provetti clinici come il Queirolo e il Colombini, i quali non possono che avere con tutta precisione esaminato degli ammalati ed in rapporto poi ad un organo che non presenta difficoltà particolari di rilievo. Che il tumore di milza nella sifilide recente si trovi facilmente non si può neppure stentare a credere: la sifilide è una infezione generale, che proprio nel suo periodo di invasione, aggredisce i tessuti linfatici di cui la milza è il maggiore esponente; essi tutti si inturgidiscono rapidamente, anche forse per opporre le loro intime forze staminali e umorali alla sua diffusione; il tumore di milza si trova realmente con frequenza, soprattutto in quei casi nei quali la sifilide si annunzia violenta, febbrile, con abbondanti manifestazioni cutanee e mucose; e regredisce sotto l'azione della cura specifica. Io stesso, avendo sempre osservato la milza in sifilitici recenti, l'ho trovata *chiaramente ipertrofica* in 8 casi su 10; e dirò di più, anticipando una notizia che potrebbe trovare posto nel paragrafo seguente, che ho trovato la milza turgida anche nei casi di sifilide viscerale terziaria, soprattutto in casi gravi; in questi casi il tumore di milza ha lo stesso valore di quello che si osserva nelle infezioni acute e croniche di altro genere, e può essere di grande aiuto per la diagnosi: il Grocco affermava nel suo insegnamento clinico, che non aveva mai trovato sifilidi terziarie viscerali senza almeno un lieve tumore di milza.

Un tumore di milza, puro e semplice, nel periodo secondario, non è indice di una sifilide splenica, ma è esponente della infezione generale, e secondo il mio modesto avviso, ha lo stesso valore del tumore spodogeno delle comuni infezioni.

Un tutt'altro significato invece, più specifico e più interessante, ha il tumore splenico legato, anche in questo secondario stadio dell'infezione, all'ittero. Sono stati descritti alcuni casi, ormai abbastanza numerosi, da Gaucher e Giroux (4 casi), da Teissiet (1 caso), da Beurmann (1 caso), da Gellet, di itteri emolitici, sopravvenuti nel periodo secondario dell'infezione luetica, intimamente legati ad una spiccata fragilità globulare e ad un tumore di milza qualche volta rilevante, che guarivano soltanto colla cura specifica, riacquistando rapidamente oltre che la tinta normale della pelle e delle mucose anche la normale resistenza degli eritrociti e riducendosi perfettamente il volume della milza.

In questi casi il fegato è stato trovato sempre di volume normale, indolente; non è stata notata alcuna turba gastro-enterica; le feci erano colorate e nelle urine erano presenti pigmenti biliari in tracce, più evidente l'urobilina, assenti completamente gli acidi biliari. I malati non accusano subiettivamente che del malessere e della stanchezza, mai prurito, sono quasi sempre apirettici. Oltre l'ittero, spesso lieve, di caratteristico presentano insomma una splenomegalia, qualche volta anche dolente; anemia di modico grado, oligocromoemia, leucopenia, e sopratutto una diminuzione della resistenza globulare, avendosi un'emolisi iniziale tra 50 e 60, un'emolisi totale assai bassa; fatti che sono anche più evidenti saggiando la resistenza con l'emazie deplasmatizzate. Gli eritrociti non son generalmente molto alterati ,nè si ha presenza di abbondanti emazie granulo-filamentose (10-20 %). Non sono abitualmente presenti nel siero di questi pazienti nè autolisine, nè isolisine; ed anche negativa è la auto-agglutinazione, anche dopo la prova di Donath-Landsteiner..

Questi itteri emolitici della sifilide secondaria, che sono ormai considerati di origine splenica, io li considero come manifestazioni del processo luetico nella milza: infatti la cura specifica agisce direttamente sul tumore lienale e sulla resistenza globulare: essa è pronta e duratura.

Sulla patogenesi di queste sindromi, sulla preminente azione della sifilide splenica nel determinarle, ritornerò con maggiori argomenti nel paragrafo che segue.

b) *Sifilide terziaria della milza.* — Meno frequenti e meno clinicamente conosciute sono le affezioni della milza indotte dalla sifilide nel suo periodo terziario. E quando parlo di sifilide terziaria splenica io intendo naturalmente di alludere alla sifilide isolata o primitiva di quest'organo, non associato ad altre lesioni specifiche di altri organi splacnici. Poichè infatti non è raro trovare la milza sifilitica insieme col fegato sifilitico, oppure degenerazioni viscerali amiloidi in sifilitici terziari, di cui fan parte oltre la milza, anche i reni, il fegato, l'intestino. Ben si comprende allora come i quadri clinici sieno assolutamente confusi e indeterminati, e come non sia il caso di parlare di sifilide splenica, ma piuttosto di sifilide viscerale in genere.

Però esistono realmente quadri morbosi assolutamente ed esclusivamente legati alla lue della milza, e di questi io intendo occuparmi.

L'anatomia patologica delle alterazioni terziarie luetiche della milza sono abbastanza note, fino dai lavori di Virchow e di Wagner, i quali vi trovarono con relativa frequenza formazioni gommose; Baumgarten vi descrisse anche gomme miliariche. In conseguenza del loro riassorbimento e della loro cicatrizzazione, si formano tipiche cicatrici simili a quelle conseguenti agli infarti.

Importanza anatomo-patologica e clinica assai maggiore ha la *splenite cronica interstiziale fibrosa*, descritta per la prima volta da Virchow e della quale si debbono riconoscere due stadii: quello iniziale, caratterizzato da iperplasia e iperemia dell'organo in tutta la sua struttura (follicoli, polpa, reticolo) ed uno stadio più avanzato, che conduce ad una durezza dell'organo. per formazione di abbondante tessuto connettivo, soprattutto a carico del reticolo e conseguente atrofia della polpa e dei follicoli, avendosi un processo anatomico che può essere anche in certi casi scambiato con quello della fibroadenia, così chiaramente illustrato dal Banti, specialmente se si hanno, come spessissimo accade, fatti endo e periarteritici. In conseguenza di questo processo splenitico, la milza può aumentare di volume, divenire dura e resistente al taglio; in qualche raro caso invece è stata trovata, da Neumann, Kundrat, Ducrey, anche atrofica ed in necrosi, soprattutto quando più gravi e più profonde erano le alterazioni vasali, in senso principalmente endoarteritico.

Clinicamente nel periodo tardivo la sifilide splenica può presentare difficoltà diagnostiche non indifferenti, tanto che io ho l'impressione, come del resto per molte forme di sifilide viscerale, che essa sia passata inosservata frequentemente. L'interpretazione di certi tumori splenici, isolati e subdolamente sopravvenuti, è sempre di grande difficoltà; ma quando l'anamnesi parla nettamente per la lue, o quando concomitanti esistano altre manifestazioni celtiche a tipo terziario soprattutto cutanee e mucose e anche viscerali, allora il compito del clinico è straordinariamente facilitato. Due sintomi generici possono, secondo me, essere preziosi, e orientatori: il tumore splenico e la febbre, quando esiste. Il primo non manca mai, ma non è così voluminoso come nella leucemia, come nel morbo del Banti, come nel morbo di Gaucher, come può trovarsi anche in certe forme tubercolari e nella malaria. Inoltre per lo più è liscio, mobile e dolente. La febbre, nelle splenomegalie primitive e criptogenetiche, è per lo più assente; essa deve far subito pensare ad una splenomegalia a tipo infiammatorio, e cioè dovuta alla malaria, alla tubercolosi e alla sifilide; si possono aver linee di temperatura nella anemia perniciosa splenomegalica tipo Strumpell, ma ciò è raro e non oltrepassa i 37°,2, i 37°,5. La febbre che accompagna la sifilide viscerale è sempre piuttosto irregolare, e ben si distingue da quella tipica malarica e anche dalla più subdola tubercolare. La febbre può insorgere in casi di leucemia e pseudoleucemia acuta mieloide, ma in questo caso l'esame del sangue chiarisce subito la situazione.

I quadri clinici che può presentare la sifilide splenica sono realmente svariati ed io nella mia pratica, essendomi capitati sotto osservazione alcuni casi, la riconobbi sempre sotto aspetti differenti. È interessante e praticamente necessario il non lasciarsi fuorviare dal quadro morboso, ma anzi considerarlo attentamente per non perdere occasioni tra le più favorevoli e brillanti di cura e di successo.

Il terziarismo sifilitico si manifesta assai frequentemente sotto forma di anemia perniciosa, ma senza tumore di milza, e lievissimo; in questi casi si tratta di pure emopatie luetiche; invece esistono casi di anemia grave, pseudo-perniciosa sifilitica con milza assai ingrandita, e questi casi io li considero veramente come sifilide della milza.

Il caso personale mi occorse di vederlo molti anni fa nella clinica dello Schmidt ad Halle: non posso che riassumerlo perchè non ho che brevi appunti.

Si trattava di un uomo di 34 anni, meccanico, senza precedenti personali e familiari di speciale interesse; si era sicuramente infettato di sifilide otto anni prima, si era curato ed in seguito anche ammogliato; la moglie aveva avuto tre gravidanze, di cui 2 abortive al 5° mese e una condotta a termine. Da circa 4 mesi il paz. accusava progressiva diminuzione di forze, pallore, dimagramento, cefalea e febbre, talora anche elevata 38°-38°,5). Visitato da un medico, questi constatò una splenomegalia e lo inviò in clinica; ove fu riscontrato uno stato anemico grave, senza ittero, diminuzione notevole dei globuli rossi e di emoglobina, valore globulare aumentato, leucopenia. Inoltre poichilocitosi, anisocitosi e presenza di normoblasti e qualche megaloblasto. La resistenza globulare non era diminuita, sia del sangue completo che deplasmatizzato. La milza era voluminosa, debordante quasi quattro dita dalla arcata costale. larga e alta; alla palpazione era liscia, dolente. Il fegato in limiti fisiologici. Niente altro di notevole. Wassermann intensamente positiva. Urobilinuria discreta. Il quadro cambiò radicalmente e con relativa rapidità in seguito alla cura specifica, che cominciò col fare regredire il tumore di milza, e modificò fino alla norma le condizioni ematologiche del malato.

Un caso che può ravvicinarsi al precedente è questo che ho trovato pubblicato dal dott. Verdozzi sul *Policlinico* (Sez. pratica) del 1917: purtroppo non è stato molto precisamente studiato e quindi fan difetto alcune notizie, soprattutto le ematologiche, che sarebbero preziosissime; però voglio riassumerlo perchè esso è istruttivo, sia come caso di sifilide splenica, sia per l'errore nel quale aveva indotto i sanitari, anche di un centro di cultura come l'Ospedale di S. Giovanni di Roma.

P... M... donna di casa, di anni 52, maritata; entra in ospedale il 22 luglio 1914, esce il 24 maggio 1915 guarita.

Nessun precedente personale o familiare che potesse far sospettare l'infezione luetica; non ebbe mai figli nonostante abbia avuto 2 mariti. Entrando in ospedale, assicura di essere stata sempre bene fino a due anni fa, epoca in cui l'inferma fu colta da intensi brividi, febbre alta, cefalea, malessere generale, sintomi che si sono mantenuti sempre costanti. La febbre iniziava verso mezzogiorno e scompariva la notte con moderato sudore. Le elevazioni febbrili raggiungevano i 38°-40°. In tutto questo periodo non ha mai accusato vomito, non dolori alle varie parti dell'organismo, non itterizia, non disturbi gastroenterici, e della minzione. Solo ha accusato assenza di appetito e da allora l'inferma è andata deperendo progressivamente. Solo da qualche giorno si sono presentati, quali fatti nuovi, conati di vomito, senso di peso all'epigastrio, dolori addominali diffusi con diarrea, senza che le feci avessero caratteri speciali.

L'esame obiettivo praticato il 23 luglio 1914 fece rilevare uno scheletro regolare, una notevole denutrizione generale, un *colorito pallido della cute e delle mucose visibili.*

Nella regione parietale sinistra a carico del cuoio capelluto si notava una ulcerazione della grandezza di una moneta da 5 lire, a margini lentamente continuantisi col fondo, con scarse granulazioni ricoperte di un essudato purulento. All'intorno di tale ulcerazione il cuoio capelluto è sostituito da un tessuto cicatriziale. Tale ulcerazione, al dire dell'inferma, non era stata giudicata di natura sifilitica da uno specialista a cui, precedentemente, essa si era rivolta.

Al torace non fu trovato alcun che di notevole.

L'addome era meteorico, aumentato di volume in toto, con reticolo venoso evidente specie negli ipocondri. Pareti tese, un po' dolenti alla pressione.

La milza è molto aumentata di volume: in basso raggiunge l'ombelicale trasversa; piuttosto dura, indolente.

Il fegato è un po' aumentato di volume, ma per la tensione addominale non si riesce a palpare netto il margine inferiore, nè a determinare i caratteri della sua superficie.

Nelle regioni inguinali e nelle cervicali presenza di piccole ghiandole spostabili indolenti.

Nel primo periodo di degenza in ospedale non sorse il sospetto di infezione luetica; l'esame morfologico del sangue (esso non è riportato nella pubblicazione originale) non dava alcun dato per la diagnosi. Fu decisa la laparotomia esplorativa, la quale viene eseguita dal professor Cassini nel settembre 1914.

Laparotomia mediana. — La tumefazione addominale osservata con l'esame obiettivo resulta a carico della milza: questa è notevolmente aumentata di volume; intensamente congesta, conserva la forma normale. Viene eseguita la splenectomia; guarigione per prima. Alcuni giorni dopo l'atto operativo la malata era tornata in condizioni del tutto simili a quelle del periodo precedente all'operazione. La febbre intermittente persisteva immutata.

Esame anatomico della milza. — Milza molto aumentata di volume, ricca di sangue, di forma normale, capsula poco ispessita, consistenza leggermente aumentata. Alla superficie di taglio presenta un aspetto uniforme, si nota che le trabecole connettivali sono pochissimo ispessite; follicoli poco visibili. L'esame istologico dimostra un aumento del tessuto connettivo della polpa splenica e degenerazione jalina dei follicoli.

In seguito al risultato dell'operazione sorse il sospetto della natura sifilitica della malattia. La reazione di Wassermann resultò positiva completa: in seguito ad una cura intensa di salvarsan la malata sfebbrò e uscì completamente ristabilita.

Un altro caso di anemia splenica luetica, mi è capitato di osservare qui a Reggio.

V. Cesira, di anni 40, contadina, di S. Polo di Enza, entra in ospedale il 20 settembre 1921.

La madre è morta a 73 anni, dice per un'affezione reumatica difficilmente precisabile; il padre è vivente, ha 84 anni e gode ottima salute. Un fratello morì a 21 anno per un'affezione ignota alla paziente; un altro fratello e una sorella sono sani.

Nata di parto fisiologico, fu allattata dalla madre; non soffrì i comuni esantemi infantili. Mestruò a 14 anni, le ricorrenze mensili furono sempre regolari, in questi ultimi tempi sono meno abbondanti. Dopo i 20 anni ebbero inizio sofferenze vaghe rappresentate da mal di capo, perdita delle forze, per cui fu giudicata cloro anemica. A 28 anni prese marito ed ebbe tre gravidanze; le prime due abortirono a 5 e a 3 mesi; la terza arrivò fino all'ottavo mese e poi partorì un feto morto e macerato. Non si è accorta di avere contratto l'infezione luetica; non ebbe mai ulceri nè esantemi; due anni fa ebbe una pleurite che la tenne ammalata 4 mesi; non si può sapere se fosse una forma secca o essudativa; ad ogni modo non furono praticate punture esplorative nè tanto meno toracentesi.

Da 3 mesi la paziente ha cominciato ad avvertire debolezza generale, inappetenza, cefalee prevalentemente notturne, vertigini; non ittero, mai febbre, mai emorragie. Interpellati alcuni sanitari, questi ebbero a constatare una spiccata anemia e consigliarono ricostituenti a base di ferro e arsenico, che per altro a nulla giovarono. Decise allora di venire in ospedale ed entra nel mio reparto il 20 settembre 1921.

Esame obiettivo. — Donna di costituzione scheletrica regolare, pannicolo adiposo scarso, masse muscolari ipotrofiche. Essa apparisce precocemente invecchiata, sì da attribuirle 50-55 anni. La pelle è di colore profondamente pallido, terreo; le mucose sono esangui, non itteriche. Nessuna anormale pigmentazione sul corpo; non cicatrici. Qualche ganglio tumido si palpa al collo, all'epitroclee, non alle ascelle e agli inguini. Peso kg. 50,200. Temperatura normale. Polso e respiro regolari e normali.

Capo. — Subiettivamente cefalea piuttosto viva specialmente alla sera; confusione, senso di vertigine. Capelli molto grigi, diradati, corti. Nulla si rileva a carico dei nervi cranici, sistematicamente indagati.

Bocca. — Rima labiale normale; dentatura guasta e incompleta. Lingua grossa, patinosa, sporca. Nessuna manifestazione papulosa sulle muccose boccale e faringee. Anello linfatico del Waldeier integro.

Al collo si palpano piccoli gangli tumidi. Si ascoltano sui vasi rumori anemici.

Il torace è cilindrico, regolare; nulla di spiccatamente notevole a carico dell'apparecchio respiratorio. Il cuore è in limiti normali; il primo tono è leggermente soffiante su tutti i focolai di ascoltazione; tale rumore di soffio non si ascolta più verso le linee ascellari anteriore e media.

Addome leggermente tumido, ben palpabile, indolente. Lo stomaco è in limiti fisiologici.

La milza è aumentata di volume: in alto arriva la sua ottusità assoluta a livello della settima costa sull'ascellare media; il polo inferiore si palpa 4 dita sotto l'arcata costale: misura in lunghezza 14 cm.; in larghezza 12 cm. Alla palpazione è leggermente dolente, tozza, relativamente dura, mobilissima.

Il fegato è in limiti fisiologici. Alveo regolare. Null'altro di notevole.

Esami complementari. — Nelle urine non si è messo in evidenza alcun fatto patologico: non albumina, non zucchero, non urobilina; sedimento normale.

Nelle feci la prova di Weber è stata negativa ripetutamente; all'esame microscopico assenza di uova di elminti.

Reazione di Wassermann intensamente positiva.

Esame del sangue: globuli rossi 2,500,000; globuli bianchi 6000; emoglobina 35 %; valor globulare 0,70; rapporto 1 : 416. A fresco si nota poca tingibilità delle emazie, scarsi eritrociti con sostanza granulo filamentosa. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 71 %; eosinofili 1 %; linfociti grandi e medi 24 %; grandi mononucleari 4 %. Discreta poilichitocitosi e anisocitosi. Assenza di normoblasti e di megaloblasti.

Resistenza globulare. — Sangue completo: emolisi totale 0,30; emolisi iniziale 0,44. Sangue deplasmatizzato: emolisi totale 0,28; emolisi iniziale 0,40. Mancanza di agglutinazione delle emazie; negative le prove dell'autoemolisi, dell'eteroemolisi.

Diagnosi clinica. — Anemia splenica luetica.

Decorso. — Il giorno 23 si pratica la prima iniezione di neosalvarsan, per via endovenosa di gr. 0,15, la quale è benissimo sopportata; essa viene ripetuta il giorno 29 (0,30). Esaminata la milza il primo ottobre si trova ridotta di ben due dita trasverse del suo volume, è meno tozza, ancora leggermente dolente. La p. si sente già meglio; la cefalea è sparita, ed ha molto appetito. Un esame di sangue praticato il 19 ottobre ha dato: globuli rossi 3,800,000; globuli bianchi 7,200. Hgb 50 %. La p. è aumentata di peso 3 kg.

Questi tre casi hanno tutti a comune: la splenomegalia, l'anemia, la lue accertata. I primi due febbrili, anche con elevazioni alte della temperatura;

uno con i segni di un'anemia perniciosa metaplastica, gli altri due con quelli di un'anemia semplice, quale si verifica nell'anemia splenica degli adulti. Tutti io li considero logicamente come casi di sifilide splenica, anche se le manifestazioni ematologiche parlassero, per il primo caso, in un senso più lato.

Ma noi non dobbiamo discostarci da tutto il quadro clinico e dal decorso offerto dai tre pazienti nei quali la cura specifica riuscì a vincere, uno ad uno, tutti i fatti morbosi che in essi si erano osservati, e che costituivano il pernio della loro malattia. La febbre sparì, la milza si ridusse di volume, l'anemia fu corretta: si ebbe insomma la guarigione.

La mancanza di uno studio più esatto e più persuasivo, non mi permette di ragionare opportunamente sulla pubblicazione del dott. Verdozzi. Ma altrettanto istruttivi invece sono i due casi miei.

Il primo, da me osservato ad Halle, e che ho dovuto riassumere dai brevi appunti miei personali, presentava il quadro ematologico dell'anemia perniciosa progressiva splenomegalica tipo Strumpel: forte diminuzione degli eritrociti e dell'Hgb, aumento del valor globulare, leucopenia, presenza di normoblasti e megaloblasti in circolo, oltre la poichilocitosi e l'anisocitosi. Ma la febbre relativamente elevata, il tumore di milza che non è frequente nella forma del Biermer, e la Wassermann positiva, oltre il precedente sicuramente luetico del soggetto, fecero ammettere nel clinico la possibilità che si trattasse di sifilide della milza, con quadro anemico pernicioso; gli effetti della cura confermarono la diagnosi.

Il secondo caso è più semplice: il quadro ematologico è quello dell'anemia splenica degli adulti, costituito da oligoemia, oligocromoemia, relativa, leucopenia; non globuli rossi nucleati, non resistenza degli eritrociti diminuita, nessun altro fenomeno a tipo emolitico messo in evidenza. Wassermann positiva. La milza ingrandita e l'anemia regredirono con la cura specifica.

In patologia è ormai conosciuta l'influenza anemizzante della milza patologica: il Banti per il primo, seguito poi da tutti i migliori patologi fino ad Hans Eppinger più recentemente, han tutti dimostrato che la milza può indurre un'anemia attraverso due meccanismi: o alterando la resistenza degli eritrociti, come vedremo in seguito, e perciò resi più fragili distruggendoli, o con altra azione più misteriosa, ma altrettanto intensa, per cui la massa delle emazie si riduce fino a cifre minime. Forse la milza ammalata riflette la sua azione morbosa sul midollo osseo, inibendone la funzione emopoietica, o addirittura alterandola. In questo senso specialmente dobbiamo interpetrare il tipo pernicioso delle anemie splenomegaliche nelle quali attualmente si interviene, con buoni resultati, eseguendo la splenectomia. Anche nell'anemia splenica degli adulti, che è verosimilmente il primo stadio del morbo di Banti, in cui non si ha che la splenomegalia e l'anemia, l'asportazione della milza induce la guarigione. Ora nella sifilide della milza a tipo pseudo-pernicioso semplice, la cura specifica agisce modificando lo stato anatomico della milza, che si riduce di volume; e in secondo tempo riportando il reperto ematologico nel suo normale stato.

È da ritenere che queste anemie splenomegaliche, soprattutto le forme perniciose, non siano state convenientemente studiate fino ad ora; basta vedere nella letteratura quante di esse sono guarite attraverso la cura salvarsanica (mentre furono ribelli ad altre terapie) per affermare con relativa sicurezza che molte di esse erano sicuramente di natura luetica. Perussia fin dalla seduta del 21 febbraio 1912 presentava un caso di anemia splenica guarito col salvarsan; egli esponeva che, essendo le condizioni dell'ammalata tali da non permettere la splenectomia, fu instaurata la cura col novoarsenobenzolo, che la guarì rapidamente e duraturamente, e concludeva: « il caso è interessante dal punto di vista scientifico, ponendo in discussione i problemi del meccanismo con cui avrà agito in questo senso il salvarsan e dell'eventuale possibilità di una eziologia luetica dell'anemia splenica ».

Volendo indicare i segni differenziali tra anemia perniciosa criptogenetica splenomegalica e quella luetica, possiamo dire che essi consistono: prima di tutto nel tener conto degli antecedenti luetici dei pazienti, e della positività della reazione di Wassermann; in caso di negatività della reazione, darle il valore che oggi tutti concordemente ammettono, cioè di grande relatività. Inoltre il tumore di milza è nell'anemia perniciosa criptogenetica sempre più piccolo che nella forma luetica e per lo più meno dolente; nella prima la febbre è sempre assente o minima, nella seconda essa può trovarsi con maggior frequenza e più elevata; il quadro ematologico dell'anemia del Biermer (anche splenomegalica) è spesso del tipo aplastico, quello della luetica sempre del tipo metaplastico. Infine andrà sempre tentata una cura specifica, soprattutto salvarsanica, che riuscirà infruttuosa nei casi di anemia perniciosa, mentre rapidamente migliorerà l'ammalato nel caso di lue splenica.

Un modo, di gran lunga più frequente, per lo meno nella letteratura esistente, di manifestarsi della sifilide della milza, è sotto la forma di morbo del Banti, e cioè con la splenomegalia e l'epatomegalia, con l'anemia ed eventualmente anche l'ascite. Questa forma di sifilide primitiva della milza che, come vedremo, indubbiamente esiste, ha contribuito non poco ad avvalorare i concetti di coloro che hanno insistentemente negato l'entità clinica e anatomopatologica della malattia del Banti. La verità mi sembra questa, come poi meglio vedremo, che cioè la sifilide della milza, così come può determinare il quadro dell'anemia perniciosa, e quello dell'ittero emolitico, può ripetere la forma morbosa che clinicamente si presenta con splnomegalia, epatomegalia, anemia (I e II stadio) e splenomegalia e cirrosi epatica con ascite (nel III stadio). Ma ciò non toglie che esista una malattia di Banti ad eziologia ignota, incurabile medicalmente, e solo suscettibile di guarigione con la splenectomia, se in tempo eseguita.

Ritengo perciò inutili tante discussioni, per negare la forma clinica e anatomo-patologica puramente bantiana; pur dovendosi riconoscere che certi aspetti della lue splenica possono anche perfettamente simularla.

È bene poi subito avvertire che non tutti i casi descritti da alcuni autori come sindrome di Banti ad eziologia luetica sono veramente tali. Il primo caso, per esempio, di Simons, presentava sifilide terziaria della milza e del fe

gato; il secondo caso di Seiler era un caso di sifilide splenica con anemia, senza modificazioni del fegato, e perciò da riportare piuttosto vicino ai miei primi casi del genere; il caso di Marchand e anche quello di Chiari presentavano pure lesioni sifilitiche *concomitanti* della milza e del fegato: ora questi non mi sembra che debbano passare nella letteratura nè come casi di malattia di Banti, nè come pseudo-Banti, perchè il patologo fiorentino ha ben specificato che la malattia che da lui prende il nome, è una affezione primitiva della milza, la quale in un primo tempo non determina che una anemia semplice, in un secondo tempo un'ipertrofia epatica, in un terzo la cirrosi atrofica e l'ascite che ne consegue. Ora i casi di lue sotto l'aspetto di morbo di Banti, non possono essere stati descritti che in quelli corrispondenti al II e al III periodo suddetto; ma allora se si trattasse di fegato ipertrofico sifilitico, esso è tale da doversi senz'altro riconoscere per la sua grandezza, per la irregolarità della sua superficie, per la sua particolare consistenza; se si trattava del periodo ascitico, nel caso di sifilide, il fegato non è mai così ridotto di volume come nella forma atrofica del m. di Banti, e d'altra parte l'ascite sifilitica concomitante è di un aspetto caratteristico, spesso lattiginoso, e ha i caratteri dell'essudato non del trasudato (Letulle) e secondo un mio particolare reperto, di cui dirò in altro capitolo, ha una citologia molto caratteristica, costituita da numerosi linfociti in cui prevalgono le forme più grandi e le medie sulle piccole. Quindi, per tutte queste ragioni, i casi sopra citati, che sono di sifilide splenica ed epatica, non dovevano mai passare per morbi di Banti ad eziologia sifilitica anche perchè questa forma è un'altra. Essa esiste; e il caso di Ridder, quello di Urrutia, quello di Steinhauser, sembrano realmente trattarsi di casi di splenomegalia sifilitica, e secondaria ipertrofia epatica, guariti con la cura specifica. Ma prima di addentrarmi nella trattazione speciale di questa importante sindrome luetica, voglio riportare il caso che io personalmente ho osservato nell'ospedale civile di Imola, uno dei più dimostrativi tra quanti ne conosco della letteratura.

V. R., di anni 40, girovaga, di Torricella Siracusa (provincia di Teramo), maritata con prole. Entra in ospedale il 6 dicembre 1920.

La madre è morta trenta anni fa per malattia imprecisabile; il padre vivente, passato a seconde nozze, gode buona salute, e pare non sia mai stato ammalato per affezioni luetiche importanti. Una sorella maggiore della paziente è maritata con 9 figli, di cui 6 morti piccoli; un'altra sorella minore è in buona salute, sposa con 6 figli, di cui due morti di croup, ed altri 4 viventi e sani. Due fratelli, maggiori dell'inferma, morirono in tenera età. Un'altra sorella morì per scarlattina. Null'altro di notevole nel gentilizio. L'inferma pare che sia nata a termine, ed abbia avuto allattamento materno; crebbe normalmente fino alla pubertà, quando presentò fenomeni clorotici. Mestruò a 16 anni; racconta che allora era assai debole, le si gonfiavano le gambe, non poteva compiere fatiche. Fu curata con somministrazione di sangue di bovini uccisi di recente. Le mestruazioni si presentarono poi regolarmente e la paziente si sentì meglio. Accudì prima ai lavori domestici, e poi andò a servizio fino a pochi anni fa, potendo anche compiere lavori faticosi. Nega di aver sofferto malattie di carattere. Otto anni fa si accompagnò con un uomo col quale convive tuttora, che, a detta dell'inferma, sarebbe stato il primo col quale avrebbe avuto rapporti sessuali. Il marito, che è un saltimbanco, sarebbe stato sempre bene, nessuna cura avrebbe fatto durante questi anni. L'inferma però ebbe

3 gravidanze tutte abortite a 3, a 2, a 4 mesi. Racconta che, dopo un anno di convivenza col suo uomo, cominciò ad avvertire cefalee insistenti serotine e notturne, e dolori alle ossa. Quattro anni fa, fu degente nell'ospedale di Ancona per tifo; tre anni fa a Chieti ammalò di bronco-polmonite bilaterale (in periodo di epidemia influenzale). Guarì bene e riprese la sua vita randagia, godendo discreta salute fino ad un anno fa circa, quando cominciò a notare delle tumefazioni alle coscie della grandezza di un uovo. Dopo un paio di mesi, poichè le tumefazioni eran dolenti, si fece ricoverare in ospedale a Modena, anche perchè avvertiva senso di peso al ventre, e dolori abbastanza vivi che insorgevano soprattutto durante le fatiche e durante il cammino. Tali molestie le impedivano anche di portare il busto. A Modena fu operata di estirpazione di uno dei tumoretti di cui si è detto, indi dimessa il 24 febbraio 1920; nel marzo rientrò perchè le sue sofferenze continuavano, e furono asportati gli altri tumori i quali eran dolenti, ma sulla cui natura nulla di preciso si è potuto sapere. Dimessa nell'aprile, fu poi ricoverata nuovamente, ma nella clinica medica, pochi giorni dopo: fu fatto un esame del sangue e poi iniziata una cura iodo-mercuriale, che, per quanto breve, sembra averle giovato. Nel giugno, per la chiusura della clinica medica, fu passata in quella chirurgica, perchè una delle tumefazioni erasi riprodotta, indi passata nel reparto medico dell'ospedale di Modena. Ne volle uscire e nel novembre riprese la sua vita di girovaga, ma presto si sentì di nuovo malissimo, e trovandosi a Imola, si presentò all'ambulatorio di questo ospedale. Accusava allora debolezza generale, dimagramento, incapacità di reggersi in piedi, vertigini. Nelle ore notturne specialmente soffriva di dolori agli arti insopportabili e cefalea. Ma ebbe vomito; fu notata febbre quotidiana, serotina, preceduta da brividi, seguita da sudori; ebbe epistassi, non emoftoe, nè melena. Era molto dimagrata. Avendo constatata la febbre e i fatti viscerali che ora diremo, ricoverai senz'altro la malata nel mio reparto medico.

Esame obiettivo. — Donna la cui costituzione scheletrica rivela i segni di un pregresso rachitismo, molto denutrita; la pelle di colorito pallido presenta numerose chiazze di discromie cutanee al collo, alle spalle, al petto. Mucose visibili alquanto pallide. Al collo e agli inguini si palpano numerose ghiandole tumide, dure e indolenti. Peso del corpo kg. 40.

Temperatura: al momento della sua entrata in ospedale è misurata all'ascella 39°.2, ma, dopo un giorno di riposo, essa ha rialzi massimi di 38°,2, 37°.5 per circa otto giorni con remissioni mattutine fino a 36°.6.

Il polso è regolare, ritmico, piuttosto piccolo: 80 pulsazioni a minuto. Il respiro è normale. Pressione arteriosa: 105 mm. Hg all'omerale destra.

Esami speciali. — Ad eccezione di una forte cefalea serotina, di importante nulla si nota al capo, alla faccia, al collo.

Il torace di tipo paralitico ha scapole alate, lieve scoliosi dorsale. Nulla di notevole a carico dell'apparecchio respiratorio e circolatorio. L'addome è globoso poco trattabile, meteorico; poco accennata la rete venosa; non si apprezza liquido libero nella cavità peritoneale.

La milza è molto ingrandita di volume; giunge in alto alla settima costola sull'ascellare media, in basso scende due dita sotto la linea ombelicale; è larga tanto che si confonde il suo limite destro con l'ala sinistra del fegato. Misura 25 × 14. Alla palpazione si presenta dura, irregolare, poco dolente.

Il fegato è pure ingrandito di volume, ma in proporzione è molto più piccolo della milza; infatti in alto l'ottusità assoluta si fissa alla quarta costa; in basso deborda 3 dita dall'arcata costale; è liscio, duro, appena dolente.

Lo stomaco e il colon trasverso si presentano, all'esame radiologico ptosici.

Null'altro di notevole all'esame obiettivo.

Esami complementari. — Reazione di Wassermann intensamente positiva. Cutireazione negativa.

Esame delle urine. — Quantità media cmc. 1000. Reazione acida D. 1012. Albumina, zucchero, acetone, pigmenti biliari e acidi biliari assenti. Urobilina traccie; urea 10,4 ‰. Indacano presente; diazoreazione negativa.

Esame del sangue. — Globuli rossi 3,100,000. Globuli bianchi 4000. Hgb. 54. Valore globulare 0,87. Rapporto 1 : 775.

Esame a fresco: emazie non disponentisi a file di monete; leggera anisocitosi, discreta poichilocitosi; scarse emazie con sostanza granulo-filamentosa. Formola leucocitaria; polinucleari neutrofili 57 %. linfociti 28 %; mononucleati grandi 12 %; eosinofili 3 %; emazie non uniformemente colorate, anisocitosi, poichilocitosi; lieve policromatofilia; qualche macrocita.

Decorso. — Iniziata una cura di silbersalvarsan per via endovenosa, dopo tre iniezioni di 0,05, 0,10, 0,15, la milza si riduce di volume di quasi due dita trasverse; anche il fegato diminuisce, e scompare del tutto la febbre. Alla cura arsenicale aggiungo frizioni mercuriali di 3, 4 e 5 gr. di pomata della metà; alla quale seguì somministrazione larga di ioduro di potassio. Complessivamente furono praticate 6 iniezioni di silbersalvarsan in ragione di gr. uno; numero 30 frizioni mercuriali, cioè gr. 140 di pomata della metà e due e tre gr. al giorno di ioduro di potassio. Dopo due mesi il fegato era completamente ritornato al suo volume normale, la milza era diminuita di ben cinque dita trasverse; si palpava ancora sotto l'arco costale, di consistenza aumentata assai, ma liscia e regolare. La p. è cresciuta 4 kg. di peso ed esce dall'ospedale il 30 gennaio 1921 in condizioni floride.

Il caso di cui sopra ho riportato la storia clinica, è un tipico morbo di Banti nel suo II periodo, guarito con la cura specifica antiluetica: si aveva infatti anemia, splenomegalia, ipertrofia epatica. A differenza però dalla sindrome Bantiana pura descritta dal maestro, esiste nel nostro caso la febbre a tipo intermittente, spesso preceduta da brivido, e sopratutto la R. di W. positiva. Il morbo di Banti puro è caratterizzato da un'anemia splenica nel I stadio, da anemia splenomegalia ed epatomegalia nel II stadio, splenomegalia con cirrosi epatica ed ascite nel III stadio, avente questa forma morbosa una eziologia assolutamente ignota, sia anamnesticamente che biologicamente supposta o constatata. In questi casi criptogenetici il Banti, con una intuizione maravigliosa, assegnando nella milza il centro di formazione degli agenti anemizzanti e cirrotizzanti, propone la splenectomia, assicurando così, se eseguita in tempo nel I o nel II periodo, la guarigione degli infermi. Non son più da considerare morbi di Banti quei casi che si distaccano dalle linee tracciate con precisione assoluta dal patologo fiorentino e cioè: quelli nei quali la splenomegalia non sia più primitiva e criptogenetica, ma se ne conosca la eziologia dovuta a malaria, a tubercolosi, a sifilide; il morbo di Banti puro non è febbrile, non è complicato da ittero, l'anemia che lo accompagna in tutte e tre le sue fasi, è sempre un'anemia semplice, nel cui quadro ematologico non figurano mai globuli rossi nucleati, mielociti, od altri segni di metaplasia midollare. Quando siamo di fronte perciò ad una spleno-epatomegalia con anemia di origine ignota severamente constatata e controllata, allora soltanto si deve avanzare la diagnosi di morbo di Banti, e si deve procedere alla splenectomia se si vuole salvare l'ammalato, destinato altrimenti alla morte. Le spleno-epatomegalie luetiche sono certamente quelle che più possono confondersi con la malattia pura di Banti; ma quelle nelle quali il fegato è solo ipertrofizzato, non quelle in cui la irregolarità e la grandezza dell'organo, soprattutto se di un solo lobo, debbono far diagnosticare una sifilide *concomitante* del fegato. Il meccanismo patogenetico nello pseudo-Banti sifilitico è verosimilmente simile a quello concepito dal Banti per la sua genuina malattia; solo che la causa determinante la splenomegalia nel primo caso è la

lue, nel secondo è ignota. Il Banti ammette che nella milza ipertrofica e fibroadenica da lui individualizzata si elaborino due tossine: una anemizzante esplicantesi nel primo periodo, un'altra cirrogena, agente insieme alla prima nel II e nel III periodo; egli ci ha dato la dimostrazione anatomica di questa sua intuizione con la sclerosi della vena splenica progredientemente flebitica dalla milza verso il fegato, essendo integri e normali gli altri rami della porta. Come e perchè questi veleni anemizzanti e cirrogeni si formino non si sa ancora: certo non debbono essere propri dell'agente patogeno, ma piuttosto dovuti alle alterazioni spleniche che esso induce; così ragionando si spiegano altre alterazioni cirrotiche del fegato di origine splenica, quali si hanno nella malaria, nel kala-zar, e come sono state constatate nella lue.

Invoco a questo punto l'autorità di un eminente clinico troppo presto rapito alla scuola italiana, il Rummo, il quale a pag. 67 delle sue auree lezioni di clinica medica sulle anemie spleniche affermava: « Accanto alle cirrosi epatiche di origine splenica, ma per causa ignota o criptogenetiche, possono esistere delle cirrosi, pur di derivazione splenica, ma prodotte da agente morboso noto e ben determinato ». Il geniale clinico napoletano in una serrata analisi di questo argomento importantissimo e fondamentale per le cirrosi epatiche di origine splenica, ammette che non ai microrganismi noti o ignoti annidatisi nella milza si debba la causa sclerogena epatica, ma sibbene « al fatto che questi alterano potentemente la tessitura e il metabolismo splenico e da ciò si producono nella milza e per derivazione immediata della milza, dei prodotti tossici, delle splenotossine ». Egli si riferiva in questa lezione alle splenoepatomegalie malariche, ma il ragionamento vale per tutte le forme di spleno-epato cirrosi infettive. Alla obiezione possibile sulle entità anatomopatologiche così diverse tra loro, il Rummo rispondeva: « Mi si potrebbe obiettare; le alterazioni isto-patologiche della milza nelle forme malariche, non son perfettamente identiche a quelle delle varietà primitive, criptogenetiche... Ma chi mi facesse questa obiezione fraintenderebbe il mio pensiero, perchè crederebbe che io volessi ad esempio confondere una malattia di Banti con una splenomegalia malarica combinata con cirrosi atrofica del fegato. A nessuno verrà in mente di affermare che splenomegalia primitiva e splenomegalia malarica siano la stessa cosa. Se le alterazioni isto-patologiche hanno alcuni caratteri diversi, proprio così deve essere, perchè son forme morbose etiologicamente differentissime. Io dico però che nell'uno e nell'altro caso si formano, generate dall'alterato metabolismo splenico, delle produzioni splenotossiche, e dal momento che ciò avviene, il determinismo anatomo-clinico diventa perfettamente identico ».

Altrettanto e non meglio di certo noi possiamo dire per le spleno-epatocirrosi di origine luetica, riproducenti le sindromi di Banti; qui, come per la malaria, conosciamo la causa determinante, la spirocheta di Schaudinn, che noi sappiamo quali profonde modificazioni induca sugli organi che invade, e soprattutto nella milza, ove essa è capace di determinare quelle spleniti, ad origine vascolare, che più si avvicinano, anche istologicamente, alle fibroadenie descritte dal Banti nella malattia che da lui si chiama. Dirò anzi, che la

sindrome che fino ad ora è stata oggetto di questa trattazione, deve logicamente essere una delle più frequenti nella sifilide splenica, appunto per la facilità con la quale la milza, affetta da processi infiammatori cronici, reagisce producendo splenotossine cirrogene; e ben si intuisce la grandissima importanza pratica di riconoscere presto e bene interpretare queste sindromi luetiche, per poterle subito sottoporre all'azione benefica della cura specifica, la quale, se attuata prima che le trasformazioni connettivali siano ormai irreparabili, avranno un effetto così brillante, come la sola splenectomia esplica nel puro morbo del Banti.

Riassumendo, la diagnosi differenziale tra morbus Banti e spleno-epatomegalia luetica si fonda sugli antecedenti anamnestici e sulla positività della R. di W.; sul tumore splenico che è nella lue spesso più piccolo, più irregolare, e anche più dolente di quello che non sia nella forma di Banti; sulla febbre che spesso si ha nella lue, mai nel Banti puro. In ogni caso un tentativo di cura specifica, condotto con molta intensità e regolarità, potrà orientare presto il medico; perchè nella malattia di Banti essa riescirà infruttuosa, ma non danneggerà certo il paziente se si procederà con le cautele che qui non è il caso di enumerare; nel caso di lue invece, l'effetto sarà pronto e sicuro, soprattutto se si sarà stati solleciti nell'iniziarla.

***

La sifilide terziaria della milza può infine manifestarsi nel periodo tardivo sotto forma di *splenomegalia emolitica;* io seguo questa dizione del mio maestro prof. Banti, perchè, come giustamente avvertiva il Ceconi, che ha studiato con molta erudizione il capitolo degli itteri emolitici, essa stabilisce più esattamente la sindrome e la patogenesi di queste anemie accompagnate o no da ittero, in cui si deve riconoscere uno stretto legame tra splenopatia ed emolisi. Come nella splenomegalia con cirrosi epatica, il Banti ammette una causa ignota capace di alterare primitivamente la milza, e per un processo emolitico endosplenico, di determinare una fragilità globulare, un'anemia, qualche volta con ittero, suscettibile anch'essa di guarire, asportando la milza tempestivamente. Nella sifilide splenica può compiersi, forse per uno stesso meccanismo, un processo emolitico endosplenico, capace di indurre fenomeni clinici simili a quelli osservati dal Banti e da altri, però suscettibile di arrestarsi solo con l'azione terapeutica specifica, agente direttamente sulla milza. Rientrano nel quadro delle splenomegalie emolitiche di origine luetica, gli itteri emolitici acquisiti (tipo Hayem-Vidal), le anemie emolitiche senza ittero, e, come vedremo più tardi, gli itteri emolitici congeniti (tipi Minkowski-Chauffard), nei quali sia chiara, netta, irrefragabile la infezione luetica acquisita o ereditaria, e nei quali abbia una sicura benefica influenza la cura specifica.

Io ho osservato un caso di splenomegalia emolitica che è assai dimostrativo.

Maria M., di anni 30, di Sesto Imolese, colona, coniugata con prole; entra in ospedale il 9 maggio 1921.

Il padre è morto per una forma di ittero; la madre è vivente e sana. Due sorelle vivono e godono buona salute; due fratelli son morti uno a 21 anni di tubercolosi polmonare, l' altro a 18 probabilmente di meningite tubercolare. Altri due fratelli gemelli son morti dopo pochi giorni di vita.

Nata a termine di parto naturale, ha avuto allattamento materno. Non ha sofferto i comuni esantemi dell'infanzia, e nessuna malattia nella giovinezza. Mestruò a 15 anni, senza turbe notevoli; a 18 anni si maritò con uomo sano, tuttora vivente. Ha avuto 6 gravidanze: la 3ª si interruppe al 7° mese, e partorì feto morto e macerato. I 5 figli stanno bene e non hanno sofferto malattie degne di speciale rilievo.

Durante l'ultima gravidanza e mentre era incinta di 8 mesi, ebbe disturbi gastro-enterici, di cui si rimise assai presto. Partorì a termine un bambino che ora ha tre mesi, ma poco dopo comparve un ittero che è andato rapidamente attenuandosi: anche nel momento di maggior tinta itterica, la p. afferma di aver sempre osservate le feci colorate. Non ha mai avuto febbre: e non ha mai accusato altri disturbi all'infuori di una grande debolezza. Ha allattato il bambino fino a pochi giorni or sono, ma ha dovuto infine tralasciare perchè sfinita e sofferente. Ha accusato qualche dolore a tipo puntorio nell'ipocondrio sinistro; alveo regolare.

Stato presente. — Donna di regolare costituzione scheletrica, con scarso pannicolo adiposo e masse muscolari ipotrofiche. La pelle ha un colorito pallido roseo; le mucose visibili sono esangui e le sclere hanno una lieve tinta subitterica; si palpano gangli tumidi, duri, indolenti, al collo, all'inguine, alle ascelle. Apirettica. Polso e respiro normali. Peso del corpo kg. 47,800. Pressione vasale 105 mm. di Hg omerale destra al Riva Rocci.

Esami speciali. — La p. accusa discreta cefalea, prevalentemente serotina; vertigini, ronzii agli orecchi e tendenza al sonno: del resto nulla a carico del capo e della faccia.

Il collo, cilindrico, presenta numerosi gangli ingorgati, indolenti. Tiroide normale. Soffi anemici ai grossi vasi del collo.

Torace: regolare; nulla a carico dell'apparato respiratorio. A carico dell'apparecchio circolatorio si apprezza un rumore sistolico di dolce soffio, su tutti i focolai cardiaci di ascoltazione, pur essendo il cuore in limiti fisiologici (rumore inorganico).

Addome: leggermente tumido, ben trattabile, indolente. Non ascite. Alveo regolare. Stomaco e intestini sia subiettivamente che obiettivamente nulla di notevole.

La milza si presenta aumentata di volume: in alto si fissa sulla 7ª costa la sua ottusità assoluta; il polo inferiore deborda di tre dita trasverse dall'arcata costale. Misura 14 × 11; è di consistenza molle, leggermente dolente; liscia, regolare nei suoi bordi.

Il fegato è appena palpabile nelle profonde inspirazioni, liscio, a margine netto, rotondeggiante, regolarissimo, indolente. Non si avverte la cistifellea.

Null'altro di notevole si mette in rilievo con l'esame obiettivo.

Esami complementari. — *Urine*: assenza di albumina, zucchero e sangue. Pigmenti biliari e acidi biliari assenti. Urobilina presente e abbondante. Null'altro di notevole.

Esame delle feci. — Poltacee, ben colorate. Presenza di pigmenti biliari e di urobilina (reaz. di Schlessinger). Reazione di Weber negativa. Assenza di uova di elminti.

Esame del sangue. — Globuli rossi 1.550.000. Globuli bianchi 4.340. Hgb. 25. Valor globulare 0,80. Rapporto: 1 : 357. Colorazione a fresco: discreto numero di emazie granulo-filamentose.

Formola leucocitaria: polinucleati neutrofili 68 %. Linfociti 21 %. Grandi mononucleati 5 %. Eosinofili 1 %. Eritrociti scoloranti, alcuni policromatofili, amisocitosi e poichilocitosi.

Resistenza globulare. — Sangue completo: Emolisi iniziale 0,58; emolisi totale 0,38. Sangue deplasmatizzato: emolisi iniziale 0,60, emolisi totale 0,40.

Tutte le altre prove di auto, iso, eteroemolisi e di agglutinazione son state negative.

Nel siero del sangue presenza di urobilina (metodo Biffi).

La reazione di Wassermann è stata negativa.

La prova di Pirquet con la tubercolina negativa.

Diagnosi clinica: Splenomegalia emolitica.

Decorso. — Nonostante la negatività della reazione di Wassermann, prima di procedere ad ogni altro mezzo terapeutico, con prudenza, ma con energia, instaurai una cura specifica costituita da iniezioni endovenose progressive di Neosalvarsan, da frizioni mercuriali. Le condizioni generali rapidamente migliorarono. Dopo 50 giorni di cura la milza è ritornata di volume normale, e per l'anemia i resultati ottenuti sono raccolti in questi esami di sangue e di urine.

Urine. — Lievissima reazione dell'urobilina. Null'altro di notevole.

Sangue. — Eritrociti 3.800.000. Globuli bianchi 6.200. Hgb. 55. Valor globulare 0,72. Rapporto: 1:612. Esame a fresco: alcune emazie granulo-filamentose.

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 76 %. Eosinofili 2 %. Lieve poichilocitosi e anisocitosi.

Resistenza globulare. — Sangue completo: emolisi iniziale 0,44. Emolisi totale 0,32. Sangue deplasmatizzato: Emolisi iniziale 0,44. Emolisi totale 0,28.

Nel siero assenza di urobilina (metodo Biffi).

La malata è cresciuta 8 kg. di peso.

Nonostante la negatività della Reazione di Wassermann, si può con sicurezza affermare che nel caso esposto ci siamo trovati di fronte ad una splenomegalia emolitica di natura luetica. Il resultato brillantissimo e dimostrativo della cura specifica non poteva essere maggiore; la paziente non solo ha acquistato il doppio della sua massa sanguigna, non solo ha superato con grande vantaggio subiettivo la grave malattia, ma gli esami ematologici, soprattutto in rapporto alla resistenza globulare, han dimostrato che la causa emolizzante fu vinta e remossa tanto che gli eritrociti riacquistarono la loro normale resistenza, mentre la milza si riduceva nel suo ordinario volume.

Sulla capacità della milza luetica a determinare fenomeni emolitici a carattere morboso, non mi pare che debba essere dubbio: il valore patogenetico della milza patologica nei processi emolitici in genere è ormai acquisito alla scienza, da quando il Banti, fin dal 1895 asseriva che gli animali smilzati resistevano più dei completi di fronte ai varî veleni emolitici. Ma egli ne dette poi le prove più esaurienti anatomo-patologiche e sperimentali, quando affrontò, da par suo, tutto il grande argomento delle anemie emolitiche e degli itteri emolitici; ed io ebbi l'onore di essere da tanto Maestro associato nelle sue ricerche, che conducemmo nel 1913 con i sieri emolitici sugli animali completi e splenectomizzati: dimostrammo allora che le più importanti alterazioni nel corso dell'emolisi sperimentale, si trovano nella milza e consistono in una distruzione degli elementi splenici della polpa, nel loro disfacimento granulare; e proprio in mezzo a questo detrito cellulare gli eritrociti son disfatti, disciolti, alterati; dimostrammo che la lisemia non è legata alla presenza di emolisine spleniche, ma piuttosto a sostanze estrattive spleniche, probabilmente a lipoidi: gli estratti splenici infatti, da noi saggiati in vitro, anche sottoposti al protratto calore, restavano sempre attivi. Dalle nostre ricerche emerse che la resistenza dei globuli rossi del sangue fluente dalla v. splenica è sempre minore degli eritrociti del circolo venoso generale; e ciò soprattutto negli animali trattati con i sieri emolitici, nei quali era anche dimostrata una molto maggiore emoglobinemia nel sangue della vena splenica di quella esi-

stente nel sangue della circolazione generale; infine, argomento di altissima importanza, negli animali smilzati i veleni emolitici inducevano alterazioni ematologiche di gran lunga inferiori a quelle che si verificavano negli animali con la milza.

Conclusione di queste ricerche, fu la impostazione della milza come organo centrale della emolisi fisiologica e patologica; corollario logico fu la proposta di splenectomizzare quei soggetti, nei quali la milza ammalata inducesse fenomeni emolitici. Questi concetti sono ormai accettati dalla generalità dei patologi e costituiscono la direttiva della interpretazione patogenetica delle anemie emolitiche e degli itteri emolitici.

Il substrato anatomo-patologico di queste splenomegalie emolitiche è fondamentalmente sempre lo stesso: e possiamo affermare senza dilungarci troppo, che esso è costituito da una splenite iperplastica, in cui esistono le manifestazioni morfologiche di una esagerata funzione emolitica.

Troppo poco noi conosciamo dell'anatomia patologica della sifilide splenica, per potere affermare quale, nella sindrome emolitica che può clinicamente osservarsi, sia stato il processo splenitico fondamentale: l'efficacia della cura specifica indurrebbe a credere che esso fosse direttamente dipendente da localizzazioni spirochetiche; verosimilmente le alterazioni endo-periarteritiche dei vasi follicolari, che sono caratteristiche delle lesioni luetiche, debbono avere una importanza assai grande nel determinismo di queste forme di spleniti specfiche. Del resto che la milza possa determinare i fenomeni emolitici di cui siamo a trattare, lo possiamo dedurre anche analogicamente da quanto sappiamo sulla azione emolitica della milza patologica. Montagnani ha descritto anche una milza emolitica arteriosclerotica, la quale non era neppure aumentata di volume, ma era così profondamente alterata, nei vasi e nella polpa, e raccoglieva così profonde traccie della sua azione distruttiva degli eritrociti, da non far dubitare affatto di questa sua capacità morbigena. A più forte ragione quindi possiamo ritenere la milza sifilitica idonea a svolgere quella azione emolitica, donde deriva tutto il quadro clinico che noi avemmo occasione di osservare nella nostra ammalata, e che riuscimmo a rimuovere con l'azione terapeutica specifica esplicata.

L'interesse di questo caso è grande, perchè esso guida il pratico a ricercar sempre, sistematicamente, l'influenza della lue in questi processi emolitici, sia o non sia grande la milza, sia positiva o negativa la Wassermann; perchè prima di procedere all'atto operatorio, è logico e umano esperimentare, con rapidità e sistematicità i mezzi più semplici e meno pericolosi; chè se questi riusciranno negativi, sarà poco male, rimanendo sempre possibile la splenectomia; mentre più irrazionale e più nocivo sarebbe senza dubbio asportare cruentemente una milza sifilitica!

Da tutto quanto abbiamo esposto finora, resulta assai evidente come nel terziarismo sifilitico si debba considerare assai frequentemente la milza luetica, come affezione a sè, determinante quadri clinici netti e precisi, i quali, per quanto finora si conosce, possono essere: quello dell'anemia splenica, quello dell'anemia perniciosa splenomegalica tipo Strumpell, la sindrome di Banti,

la splenomegalia emolitica o ittero emolitico acquisito tipo Hayem-Widal. Insomma si può asserire che la sifilide splenica, come del resto la sifilide viscerale in genere nel periodo tardivo, non ha un quadro clinico suo particolare, ma può assumere gli aspetti delle malattie primitive della milza. Riconoscerne presto la eziologia luetica è un compito diagnostico importante e necessario, perchè in tal modo si può risparmiare al malato un intervento chirurgico sempre delicato, qualche volta difficile e spesso inconcludente, come nel caso riportato dal dott. Verdozzi. Come in altri casi di sifilide viscerale, più precoce è la diagnosi, più sicura e profonda è la guarigione; prima che si stabiliscano costituzioni connettivali o degenerazioni amiloidi irreparabili, la cura specifica è sempre efficace e brillante di resultati; e deve essere condotta con tutta energia, adoprando associati il neosalvarsan, il mercurio e l'iodio, in alte dosi, persistendo anche se da principio la remissione dei sintomi sia lenta e quasi nulla.

c) *La sifilide ereditaria della milza* è molto meglio conosciuta sia dal punto di vista anatomo-patologico, che clinico, perchè essa è una delle evenienze più frequenti a riscontrarsi alle autopsie. Bisogna distinguere la forma congenita, da quella ereditaria tardiva. Anatomo-patologicamente, essa può essere rappresentata da formazioni gommose o sclero-gommose, da una splenite fibrosa assai caratteristica, o dalla degenerazione amiloide. Le prime son piuttosto rare nei neonati, mentre son più frequenti nei ragazzi e anche nella forma tardiva; la splenite fibrosa è la lesione più facile ad incontrarsi nella sifilide ereditaria: essa è anatomo-patologicamente importantissima, specialmente perchè anche recentemente è stata, nella lue ereditaria tardiva, confusa con la milza fibroadenica del morbo di Banti; e poichè è opportuno chiarir bene questo punto essenziale, così io mi permetto di riferire qui con le sue stesse parole, la descrizione che il Banti stesso dà della splenite fibrosa sifilitica: « Dalle ricerche personali mi resulta che le lesioni più costanti consistono in un ingrossamento del reticolo della polpa, non uniforme per intensità. Esso diviene più manifesto e più forte all'intorno dei follicoli che appariscono circondati da un anello fatto dal reticolo addensato. Col progredire della alterazione l'anello si restringe, il follicolo diviene più piccolo e finisce con lo scomparire, di modo che l'anello fibroso in ultimo si confonde con la parete connettivale dell'arteriola. Nel follicolo si osserva un ingrossamento abbastanza lieve del reticolo. Nella polpa le cellule sono scarse: molte sono necrotiche, e in via di disfacimento ». Ora queste alterazioni sono veramente tali che, specie nel periodo incipiente della malattia del Banti, possono anche da un provetto istologo essere facilmente confuse. Queste costatazioni di ordine anatomico ed altre cliniche han fatto sì che alcuni AA. hanno preteso di contestare la individualità clinica e anatomica della malattia del Banti, affermando che essa è sempre dovuta ad una sifilide ereditaria tardiva splenoepatica. Ma ciò è un grosso errore, che non può attecchire in patologia. Che vi siano sindromi di Banti eredo-luetiche, che simulano in tutto la malattia di Banti genuina, specie nella sifilide ereditaria tardiva, è indubitato; ma ciò abbiamo veduto verificarsi anche nella sifilide acquisita, senza per questo infirmare la esistenza

della forma criptogenetica. Ci ripeteremmo discutendo ancora questo argomento.

Interessante è piuttosto notare come non sempre, pur trattandosi di soggetti eredo-sifilitici anche con W. positiva, la cura specifica riesca efficace in queste sindromi di pseudo-Banti. Se la milza è in preda ad un processo di splenite fibrosa, con azione cirrogena già esplicata sul fegato, la cura è negativa. Su tre casi di questo genere pubblicati dall'Argentino dott. Resio, due morirono nonostante la cura e la splenectomia eseguita, secondo me troppo tardi. Un caso pubblicato dal prof. Castex, il clinico di Buenos Ayres, cultore appassionato di ricerche intorno alla sifilide ereditaria tardiva, non ebbe miglior esito.

Viene citato come morbo di Banti eredo-sifilitico tipico, curato felicemente con la terapia specifica, un caso pubblicato da Schmidt: si trattava di un ragazzo di 14 anni, la cui madre aveva avuto due aborti e soffriva di tabe dorsale, e nel quale si sviluppò un grosso addome. All'esame obiettivo resultò una grossa milza e un grosso fegato, duro, *irregolare*. Nella cavità addominale esisteva qualche po' di liquido libero. L'esame del sangue dette: eritrociti 4.800.000; leucociti 3,200, con il 32,6 % di linfociti. La Wassermann fu nettamente positiva. Curato dapprima con la terapia Röntgen, non ottenne alcun miglioramento: sottoposto alla cura specifica, guarì rapidamente.

Io non credo che il caso dello Schmidt sia da considerare come una sindrome di Banti eredo-luetica: ripeto qui quanto ebbi a dire a proposito della forma acquisita: *questi sono casi di milza e fegato sifilitici.* Quelli che io intendo di classificare tra le sindromi di Banti ad eziologia sifilitica (almeno clinicamente, perchè anatomo-patologicamente per ora non sono affatto note), sono affezioni luetiche *primitive* della milza, con *secondaria* cirrosi epatica; in questi casi il fegato non ha i caratteri del fegato luetico, ma quelli dell'epate in preda ad un processo di cirrosi venosa, capace di regredire solo se la milza cessa, o attraverso una cura antisifilitica, o con la splenectomia, di elaborare veleni cirrogeni. La infruttuosità della cura nella maggior parte delle forme eredo-luetiche, sta appunto nel fatto che la milza è, per lo più, ormai trasformata da una splenite fibrosa, non più suscettibile di cura specifica; in questi casi bisogna abbandonare questo orientamento, e procedere al più presto alla splenectomia.

Importanza grandissima sembra avere la sifilide ereditaria splenica nella patogenesi degli itteri emolitici congeniti tipo Minkowski-Chauffard. Intuita prima da Hayem, ebbe poi la conferma da casi pubblicati da E. Fournier, da Chauffard e da altri; nella interessante tesi di Huber, sulla sifilide e gli itteri emolitici, son riportati non pochi casi, perfettamente studiati, nei quali il nesso tra sifilide ereditaria ed ittero è evidentissimo. In qualche soggetto, per esempio in quello studiato da E. Fournier e Joltrain, si ottenne anche la guarigione con la cura specifica; in altri casi invece essa è restata assolutamente negativa, e si è dovuto ricorrere alla splenectomia.

BIBLIOGRAFIA.

1. AVANZINI. Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syph., Bd. 14, 6, 1882, p. 346.
2. BANTI. Anatomia patologica, Milano.
3. ID. Folia Haematologica, 1910, n. 3.
4. ID. Semaine médicale, 1913; Lo Sperimentale, 1911; idem, 1912; idem, 1913.
5. BASTAI. Lo Sperimentale, 1914.
6. BAUMGARTEN. Lehrbuch der pathol. Anat., Bd. 11, 1887.
7. BIERMER. Schweiz. Zeitschr. f. Heilkunde, 1862, p. 118.
8. BRUHNS. Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 1899, p. 450.
9. CASTALDI. Rivista critica di clinica medica, 1919, n. 27-28.
10. CECONI. Il Policlinico, Sez. med., 1919.
11. CAVAZZA. *Gli itteri emolitici*. Milano, 1911.
12. CASTEX. *Sifilide hereditaria tardiva*. Buenos Aires, 1920.
13. CHAUFFARD. Semaine médicale, 1899, p. 177; idem, 1907, m. 3, p. 25; idem, 1908, 29 gennaio; idem, 1909; Société méd. des hôpit. de Paris, 1908, p. 138; Journ. méd. franc., 1911, n. 12, p. 524; Annales de médecine, 1914, t. I.
14. CHIARI. Prager med. Woch., 1902, S. 285.
15. COLOMBINI. *Lo stato della milza nella sifilide acquisita*. Siena, 1895.
16. FOURNIER A. *Leçons cliniques sur la syphilis*. Paris, 1884-1886.
17. FOURNIER E. Annal. d. mal. vénér., 1909, n. 12, p. 910.
18. ID. *Syphilis héréditaire de l'âge adulte*, 1912.
19. FOURNIER et JOLTRAIN. Soc. méd. hôpit. d. Paris, 1913, p. 487.
20. FURNO. Lo Sperimentale, 1913.
21. GAUCHER. *De la rate dans le cirrhoses et des cirrhoses de la rate*. Thèse de Paris, 1905.
22. GAUCHER et GIROUX. Annal. d. mal. vénér., 1909, p. 481; idem, 1910, p. 254; Bulletin acad. méd., 1911.
23. GANDY et BRULÉ. Soc. méd. d. hôp., Paris, 1909, p. 369.
24. GELLÉ. Soc. méd. d. hôp., Paris, 1911, p. 507.
25. GOLD. Vierteljahrschr. f. Derm. u. Syph., 1880, Bd. 12, p. 463.
26. HAYEM. Bull. et mém. d. la Soc. méd. d. hôp. Paris, 1908.
27. HASLUND. Riferito da Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 14, 1882, p. 346.
28. HIRSCHFELD, EPPINGER u. RANZI. *Die Erkrankungen der Milz*, ecc. Berlin, 1920.
29. HUBER. *Syphilis et ictères par hémolyse*. Thèse de Paris, 1914.
30. MARCHAND. Münch. med. Woch., 1905, p. 464.
31. MONTAGNANI. Lo Sperimentale, 1918, fasc. V e VI.
32. NEUMANN. *Die Syphilis*. Nothnagel spezielle Pathol., etc.
33. PEARCE, KRUMBHAAR e FRAZIER. *The Spleen and Anaemia*. Philadelphia and London, 1917.
34. PERGOLA. Gazz. d. Osped. e d. Clin., 1905, n. 148.
35. RESIO. Prensa Medica Argentina, 1918; idem, 1919
36. RIDDER. Charité Annal., 1911, p. 93.
37. ROTH. Mediz. Klin., 1910, n. 44.
38. RUMMO. *Le anemie spleniche*. Napoli, 1907.
39. SCHMIDT. Münch. mediz. Woch., 1911, n. 12.
40. SCHUCHTER. Wien. med. Blatt., 1887, n. 41-42
41. SIMMONS. Münch. med. Woch., 1905, p. 792.
42. SEILER. Korrispondenzblatt f. Schweiz. Aertze, 1911, S. 1026-1070.
43. STEIHAUSER. Med. Klin., 1912, S. 2072.
44. THEISSET. *De l'ictère hémolythique syphilitique*. Thèse d. Paris, 1911
45. URRUTIA. Rev. clin. d. Madrid, 1913.
46. VERDOZZI. Policlinico, Sez. prat., 1917, f. 35-36.
47. VIRCHOW. Virchow's Arch., 1858, Bd. 15.
48. WEIL. Virchow's Arch., 1874, Bd. 13, p. 317.
49. WEWER. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 17.

RIASSUNTO.

La sifilide splenica è un'evenienza clinica e anatomo-patologica non straordinariamente rara, purchè sia sistematicamente cercata e valutata. Sembra prediligere il sesso femminile, e si può avere in tutti i periodi dell'infezione

(secondario, terziario, ereditario), in qualunque età. Clinicamente essa si manifesta nel periodo secondario sotto forma di tumore splenico più o meno grande, e spesso con ittero emolitico, ad evoluzione benigna. Nel periodo terziario essa assume modalità cliniche svariate, ed è capace di ripetere i diversi quadri conosciuti nella patologia della milza. Per ordine di frequenza si ha: il tumore di milza con semplice anemia; la sindrome di Banti; la splenomegalia emolitica o ittero emolitico; la anemia pseudo-perniciosa splenomegalica tipo Strumpell. Nel periodo ereditario essa è frequente, congenita o a manifestazione tardiva: può esprimersi col solo tumore di milza, ed è l'evenienza più comune; sotto forma di sindrome di Banti, o di ittero emolitico tipo Minkowski-Chauffard.

Per lo più, se precocemente iniziata, la cura specifica riesce utile e induce la guarigione in tutti e tre i periodi dell'infezione. Qualche volta però essa è negativa, ed allora occorre intervenire chirurgicamente asportando la milza, avendosi con tal metodo resultati brillanti e duraturi.

II.

Clinica Dermosifilopatica del R. Istituto di Studi Superiori Pratici e di Perfezionamento, in Firenze.
diretta dal prof. C. Pellizzari.

Un caso di sifilide ereditaria con processi di condrocalcosi e distacchi epifisari

per il dott. Michele Divella, diplomato in perfezionamento.

Il 1° aprile 1920 entra in Clinica la donna M. M., di anni 38, che ci porta in condizioni addirittura pietose la sua bambina S. M. (1).

La M. M. è moglie di un uomo sicuramente sifilitico. Questi il 6 marzo 1920 fu riconosciuto all'ambulatorio della Clinica (vedi Reg. 261, pag. 330) sifilitico da 12 anni, che non si era mai curato, se si eccettuino 20 iniezioni di Hg. (bicloruro o bioduro?) fatte a giorni alterni in epoca non precisabile.

La M. M. è madre di S. T., suo secondo figlio, di anni 11, che fu il 21 giugno 1920 ricoverato e curato in questa Clinica per sifilide ereditaria tardiva (vedi Reg. storie cliniche). Aveva adeniti molteplici mobili, dure, indolenti in tutte le sedi, specialmente al collo, ed era in condizioni di sviluppo e di nutrizione scadentissime R W + + + —. Dalla cura specifica fattagli in Clinica se ne giovò moltissimo. Inoltre quello che più ci colpisce della storia della M. M. è il considerevole numero di gravidanze interrotte dal 4° all'8°

---

(1) Rendo infinite grazie al prof. L. Tommasi, primo assistente della Clinica, per avermi ceduto il presente caso clinico.

mese e la morte della maggior parte dei suoi figli dopo poco tempo dalla nascita. La M. M. ha avuto le seguenti nove gravidanze:

1) gemellare con aborto al 5° mese;

2) monofetale, seguita da parto a termine, del bambino S. T. di cui si è parlato sopra;

3) con aborto al 4° mese;

4) con aborto al 6° mese;

5) con parto a termine: il bambino vive ed ha 8 anni;

6) con parto prematuro ad 8 mesi e con morte dopo mezz'ora dalla nascita;

7) con parto a termine e con morte poco dopo la nascita;

8) parto a termine previo rinvolgimento all'ospedale di Figline Valdarno, morte dopo 8 giorni;

9) con parto a termine, dal quale è nata la presente bambina.

All'esame somatico di M. M. non si riscontra nulla di notevole per la sifilide, ad eccezione di qualche ingorgo glandolare su varie sedi e della RW. + + +.

Da questi brevi cenni storici si vede chiaramente che ci troviamo innanzi ad una famiglia affetta da sifilide vera ed accertata.

La madre ci riferisce: La presente bambina S. M. è nata a termine in condizioni normali ed ora ha due mesi e mezzo. Ha avuto ed ha allattamento materno. Circa un mese fa ha cominciato a deperire e ad avere alle palpebre, ai contorni buccali, al gomito sinistro e al ginocchio destro le manifestazioni e le alterazioni che più oltre descriviamo.

All'E. O. colpiscono in prima linea lo stato somatico e le condizioni generali della piccola inferma, che ne fanno un quadro classico di sifilide ereditaria, diagnosticabile quasi a colpo d'occhio (vedi fotografia annessa). Si tratta di un piccolo essere cachettico, vecchieggiante, con lo sguardo reso appannato dalle lesioni oculari, che qui sotto descriviamo. La bocca circondata da cicatrici radiali e croste ematiche. Il ventre tumefatto. Gli arti atrofici e quelli, superiore sinistro ed inferiore destro, semi-impotenti e con le corrispondenti articolazioni del gomito e del ginocchio enormemente tumefatte. Petecchie infine sparse qua e là sull'ambito cutaneo. Se da questo esame generale passiamo ad un esame particolareggiato notiamo:

Costituzione scheletrica abbastanza deficiente. Addome tumefatto e teso. Testa troppo grande in proporzione del corpo, pesante e mal retta sul collo. Nutrizione molto deficiente, masse muscolari scarse e flosce. Pelle e mucose visibili pallidissime. La pelle è ruvida, arida, grinzosa. Adeniti di varia grandezza, fino a quella di una nocciuola, dure, mobili, indolenti agli inguini e al collo. Tutte e due le regioni palpebrali superiori e le regioni sopraciliari sono cosparse da papule lenticolari, di color rosso tendenti al giallo. Dette papule in alcuni punti sono isolate, in altri sono confluenti e formano placche irregolarmente policicliche. Alcune di esse papule sono umide, erosive e scarsamente secernenti, altre sono ricoperte da sottili squamo-croste ematiche o giallicce. Ai solchi naso-genieni, al labbro superiore, ai contorni della bocca

e sul mento altre papule come le suddescritte e cicatrici ragadiformi lineari disposte in senso raggiato rispetto all'apertura orale. Inoltre sulla metà sinistra del labbro havvi una placca della grandezza di due soldi nuovi irregolarmente rotondeggiante e cosparsa di piccole croste di colore giallo-grigiastro. Sull'addome e sugli arti inferiori sono sparse qua e là petecchie puntiformi e un po' più piccole di una lenticchia, che sulla faccia anteriore delle gambe sono in certi punti aggruppate e in altri confluenti a formare chiazze di varia grandezza e a contorni irregolari. In corrispondenza della mammillare destra dalla settima costa fino all'ombelicale trasversa havvi un'altra chiazza di petecchie grossolanamente rettangolare, della larghezza di circa 3 cm., a contorni irregolari e frastagliati. Cheratite bilaterale. All'occhio sinistro ulcerazione corneale con perforazione e procidenza dell'iride; dalle cavità congiuntivali secreto purulento bianco-giallastro in discreta quantità. L'antibraccio sinistro ha la mobilità attiva molto limitata, però mantiene conservate tutte le sensibilità, i riflessi e il tono muscolare. Tutti i movimenti passivi sono possibili, ma provocano dolore. Al gomito S. tumefazione (grossa quanto un mandarino), con circolo venoso teso, senza arrossamento e senza aumento di calore al termotatto, alla palpazione senso di fluttazione. Al ginocchio ed alla gamba destra gli stessi dati obbiettivi del gomito e dell'antibraccio sinistro, solo la tumefazione del ginocchio è di volume molto maggiore (quanto una grossa arancia). Addome tumido, teso e poco trattabile, fegato e milza leggermente aumentati di volume. All'apparecchio respiratorio cardiovascolare e nervoso niente di notevole.

Polso radiale 160 al m.

Esame microscopico del secreto congiuntivale: pus mal conservato, epitelio, flora multipla (non gonococco).

Decorso e cura. — Una frizione al giorno di gr. 2 di pomata mercuriale al 1/4 ed impacchi borici ai contorni orbitali e peribuccali.

3 aprile. — Con gli impacchi le croste sono cadute, lasciando pigmentazioni ed abrasioni, e mettendo meglio in evidenza le cicatrici ragadiformi.

4 aprile. — Le petecchie dell'addome e sopratutto quelle degli arti inferiori si sono ingrandite.

5 aprile. — Mentre sono notevolmente migliorate le forme cutanee, lo stato generale si fa sempre peggiore e alle ore 10 entra in agonia.

5 aprile. — Ore 13 morte.

Necroscopia. (L'autopsia viene eseguita nell'Istituto di Anatomia patologica diretto dal prof. Banti). — Sviluppo deficiente, aspetto vecchieggiante, denutrizione marcata, ragadi raggianti intorno alla rima orale (alcune allo stato di cicatrici del Parrot). Intorno agli occhi pigmentazione da sifiloderma risoluto e cicatrici come sopra. Emorragie cutanee a tipo di porpora puntiforme e a macule di grandezza e forme diverse. Detta porpora è a forma confluente.

L'articolazione del ginocchio destro e del gomito sinistro sono tumefatte, raggiungendo il triplo del volume del lato omologo, a forma alquanto irregolare, fluttuanti a tipo di pseudo tumor bianco. Incidendo l'articolazione del

gomito destro ne fuoriesce grande quantità di liquido giallo-verdastro, puriforme. Le epifisi delle ossa sono distaccate e si trova un corpo duro bianco giallastro, grosso quanto un pisello. Le superfici articolari sono lisce di aspetto gelatinoso. Il pus attraverso la capsula si infiltra tra le masse muscolari prossimiori. Non si riscontrano altre ossa ammalate.

Piaghe da decubito alle natiche.

All'occhio sinistro ulcerazione della cornea con prolasso dell'iride (cheratomalacia luetica).

Torace. — Timo assai ridotto. Apparato cardio-vascolare integro; forame di Botallo non completamente chiuso; polmoni liberi in cavità; margini anteriori bianchissimi, ma areati; posteriormente fatti di bronco-pneumonite.

Fegato. — Aumentato di volume. Sulla superficie di taglio appaiono zone giallastre, che spiccano su fondo roseo, e zone grigiastre, che dànno al fegato l'aspetto di pietra focaja.

Milza. — Milza grossa, polpa poco succosa, rosea, lascia trasparire i punti bianchi dei follicoli.

Reni. — Con lobatura fetale, facilmente scapsulabili, superficie di taglio pallide lisce. Capsule surrenali normali.

Dopo che i pezzi sono stati conservati in soluzione 10 % di formalina il 7 febbraio 1921 si procede al seguente esame obiettivo:

Il *gomito sinistro* viene aperto al momento della necroscopia con taglio longitudinale lungo l'asse maggiore dell'arto. Si mette allo scoperto una cavità anfrattuosa, dalla quale fuoriesce circa un cucchiaio di liquido denso. giallastro puriforme e un corpo mobile osseo della grandezza di un pisello. La cavità, della grandezza di un piccolo mandarino, ha le pareti tappezzate di poltiglia necrotica, di aspetto anfrattuoso. di forma irregolare. In alcuni punti, essendosi il processo fatto largo, ed avendo cointeressato anche i tessuti molli, la cavità affiora fino alla cute. Verso l'alto e verso il basso tale cavità a manicotto giunge oltre le epifisi fino a comprendere, per un certo tratto e a limiti vari nei vari piani trasversali, le diafisi delle rispettive ossa lunghe, in modo, da risultarne dei cul di sacco, che circondano le ossa e raggiungono, formando una festonatura, diverse altezze. Le superfici endoarticolari non appaiono alterate, se si eccettua la perdita della opacità e della lucentezza. Anche il legame tra epifisi e diafisi (cartilagine di ossificazione) è quello, che appare maggiormente leso e talmente in disfacimento, da prodursi il distacco delle epifisi appena esso viene toccato. Le superfici di distacco delle epifisi e specialmente quelle anche di distacco delle diafisi sono rugose, aspre, irregolari, anfrattuose ed alterate di forma.

Il *ginocchio destro* alla apertura fatta in senso longitudinale e interessante il femore e la tibia con sezione antero-posteriore si trova una cavità (quanto una grossa mela) a pareti lisce che si prolunga in due cul di sacco fino alla metà del femore e fino alla cresta della tibia. La parete della cavità formata da tutte le parti molli si è assottigliata ed ha preso parte al processo di disfacimento, affiorando in qualche punto fino alla cute. I caratteri delle superfici endoarticolari sono quelli descritti per il ginocchio, e cioè per-

dita di opacità e lucentezza senza nessun'altra alterazione visibile macroscopicamente, mentre le lesioni maggiori sono sempre a carico delle cartilagini di ossificazione, completamente scomparse e sostituite da tessuto necrotico. Anche qui le superfici di distacco delle epifisi e delle diafisi appaiono irregolari, rugose, aspre e come se fossero tumefatte. Il midollo osseo della tibia e del femore (conservati in formalina) è di color grigio-scuro e non presenta alterazioni macroscopicamente visibili. La rotula non è alterata.

Tecnica istologica. — Gli organi interni e gli arti ammalati furono conservati e fissati in formalina al 10 %. Alcuni pezzi di organi interni (fegato, milza, rene, polmone, cuore, capsule surrenali, tiroide, timo) sono stati anche e successivamente fissati in liquido di Zenker (1), o di Flemming (1) o in sublimato (1) a seconda delle colorazioni che si desiderava fare, considerandoli come pezzi freschi, e considerando l'azione della formalina come conservativa e non come fissativa (Beccari) (2).

I pezzi comunque fissati sono stati inclusi in paraffina e successivamente affettati col microtono Yung, così detto di Heidelberg. Si è cercato di fare fette molto sottili (da 4 a 6 μ) allo scopo di meglio studiarle al microscopio. A seconda poi degli organi si sono colorate le fette coi metodi seguenti: ematossilina-eosina, Mallory, Gallego-Beccari (3). Bielschowschy per il connettivo; orceina, per le fibre elastiche; bleu policromo di Unna per le mastzellen di Ehrlich; Pappenheim-Martinotti per le plasmzellen di Unna; Levaditi, Levaditi e Manouelian (4) per la ricerca della spirocheta nei tessuti.

Dopo che gli arti ammalati furono per parecchi mesi conservati e fissati in formalina 10 %, e dopo avere inciso in senso longitudinale e a tutto spessore le parti molli fino a raggiungere le ossa, si è distaccato per quanto è stato possibile le prime dalle seconde e tutte insieme si son tenute in una soluzione 4 % di acido nitrico per circa 20 giorni per decalcificare le ossa. Si è cambiata la soluzione di acido nitrico 4-5 volte. Si è lavato per 48 ore le ossa così trattate in acqua corrente. Dopo aver tagliato le ossa e le epifisi staccate in senso sagittale, si è fatto per le estremità ammalate delle diafisi e per le epifisi la doppia inclusione in celloidina e paraffina, seguendo il metodo di Jordan (5).

Questo metodo è il seguente: Permanenza dei pezzi un giorno in alcool a 80°, un giorno in alcool a 90°, un giorno in alcool assoluto, due giorni in

---

(1) BECCARI. *Tecnica microscopica.* Soc. Ed. Lib. Milano, 1916, pag. 40 e seg.

(2) BECCARI. *Tecnica microscopica.* Soc. Ed. Lib. Milano, 1916, pag. 39-40.

(3) Questo metodo consiste: 1° fissazione in formolo; 2° colorazione con fucsina acetica (= acqua cc. 10 + fucsina di Ziehl gg. 5 + acido acetico gg. 1) per 5 minuti; 3° lavaggio in acqua; 4° virofissaggio in formolo acetico (= acqua cc. 10 + formolo gg. 2 + acido acetico gg. 2) per 5 minuti; 5° lavaggio in acqua; 6° colorazione con indicocarminio 1 % parti 1 + soluzione satura acquosa di acido picrico parti 2 per un minuto; 7° lavaggio in acqua; 8° disidratazione, xilolo, balsamo. I nuclei si colorano in violetto, le cartilagini, mucina, granulazioni delle cellule in violetto, citoplasma in verde chiaro giallognolo, i fasci collageni in azzurro più o meno verde.

(4) LEVADITI e ROCHÉ. *La syph.* — Masson, Paris, 1909, pag. 386 e seg.

(5) JORDAN. *Ueber die Anwendung von Celloïdin in Mischung mit cedernholzöl.* Zeits. f. Wiss. Mikroskopie, Band 17, 1900, pag. 191.

una miscela a parti uguali di alcool assoluto-etere, e per circa 20 giorni in una soluzione di celloidina 3 % in una miscela etere-alcoolica (celloidina parti 4 + alcool assoluto-etere ana parti 50) parti 4 + una parte di olio di cedro grezzo. Dopo, permanenza per una giornata in una miscela di cloroformio puro parti 4 e olio di cedro una parte, cambiando 3 volte la miscela per far scomparire l'alcool-etere. Successivamente per circa 6 ore alla temperatura di 30° gradi in una soluzione satura di paraffina in cloroformio con aggiunta di qualche goccia di olio di cedro. Dopo, permanenza per circa 3 ore in paraffina molle, cambiandola 3 volte, e successiva permanenza in paraffina dura per circa 30 minuti ed inclusione in altra paraffina dura. Si fa notare che per la difficoltà di procurarsi oggi la celloidina e per il suo caro prezzo si è usato in sua vece e con gran vantaggio la nitro-cellulosa o polvere americana (Castaldi) (1). Con il metodo suddescritto si sono avuti ottimi resultati e si son potute fare fette di ossa e di cartilagini di 7-8 μ. Si sono colorate queste fette col metodo ematossilina-eosina, col Gallego-Beccari e col Chiarugi (Safranina-indago).

Studio microscopico ed istologico.

Le ripetute ricerche della spirocheta pallida col metodo Fontana (2) su strisci del parenchima epatico, della polpa splenica e del pus delle cavità articolari ammalate, eseguite al momento dell'autopsia sono state sempre negative.

Anche le ripetute ricerche col maggior scrupolo di tecnica della spirocheta col metodo Levaditi e Levaditi-Manouelian (3) sul fegato e sulla milza e su pezzi di cute con petecchie sono sempre riuscite negative.

Organi interni.

Serie I. Fegato. — Lesioni degenerative marcate: degenerazione grassa, proliferazione connettivale scarsissima. In qualche punto (Mallory e Bielschowsky) si nota un limitato aumento di connettivo fibrillare e lieve rigonfiamento delle cellule del Kupfer.

Serie II. Rene. — Aspetto fetale, fatti degenerativi dei tuboli contorti, lieve vasculite rappresentata in qualche punto da rigonfiamento degli endoteli e da poche cellule plasmatiche perivasali. In prossimità dei glomeruli si nota un principio di proliferazione fibroblastica, in mezzo alla quale si notano plasmacellule in numero piuttosto limitato.

Serie III. Milza. — Reticolo normale; follicoli lievemente dissociati.

Serie IV. Polmone. — Fatti di bronco-pneumonite desquamativa e di peribronchite.

Serie V. Cuore. — Completamente normale.

(1) Castaldi L. *Montaggio economico di preparati istologici.* Sperimentale (Rendiconti Accademia Med. Fis. Fiorentina), 1921.

(2) Lustig. *Malattie infettive.* Vallardi, Milano, 1915, vol. 2, pag. 668 e seg.

(3) Radaeli. *Ricerche sulla spirocheta pallida.* G. I. M. V. P., n. 2, 1916.

Serie VI. Capsule surrenali. — Completamente normali tanto la corticale quanto la midollare.

Serie VII. Tiroide. — Si nota che solo pochissimi follicoli presentano una cavità discreta non mai molto ampia. L'epitelio dei follicoli è normale per aspetto e per spessore, ma nella grande maggioranza le pareti collabiscono. Anche dove si notano cavità, queste non contengono colloide o per lo meno non si è colorata. Il connettivo è molto abbondante, in certi punti a grosse e robuste travate.

Serie VIII. Timo. — Nei preparati eseguiti si nota che, ad eccezione di pochi lobuli, i quali presentano aspetto linfoide del timo normale, tutto il resto del pezzo è composto da lobuli di grasso. Non si può affermare con sicurezza che si tratti di fenomeni degenerativi del timo, il quale nella sua involuzione si trasforma in grasso, o non piuttosto di tessuto grassoso mediastinico.

Come si vede, al microscopio gli organi interni appaiono normali, ad eccezione di qualche lesione di qualcuno di essi non attribuibile alla sifilide. Le lesioni surriferite riguardano solamente il fegato (fegato grasso), il rene (rene fetale) e il polmone (bronco-pneumonite volgare).

Ossa.

Serie A. Cartilagine epifisaria del femore. — La cartilagine è jalina ed è costituita da piccole cellule piuttosto fitte e da sostanza fondamentale relativamente scarsa; i nuclei di forma svariata appaiono un po' raggrinziti. Spesso due cellule sono racchiuse in una stessa capsula e qua e là le cellule sono disposte le une accanto alle altre in modo da formare delle brevi catenelle orientate in vari sensi. Esse non si ordinano in vicinanza della linea d'ossificazione in serie parallele. In vari punti si notano canali più o meno ampî, sezionati trasversalmente o obliquamente, contenenti un vaso a pareti piuttosto sottili. Ai contorni dei canali le cellule cartilaginee sono più fitte e dentro di essi si vedono elementi del sangue in varie fasi della loro genesi.

Serie B. Femore. — La superficie rimasta libera dopo il distacco epifisario è rappresentata da uno straterello molto sottile, costituito da cellule, con nuclei rotondeggianti, fittamente stipate e inglobate in una sostanza fondamentale scarsissima e densamente colorata. Questo strato più che di un tessuto definito ha l'apparenza di un deposito di sostanza sovrammessasi. Esso si continua sulla superficie laterale dell'osso (regione epicondiloidea) con un altro strato abbastanza sottile di tessuto fibroso, che ha tutti i caratteri del periostio normale. Subito al di sotto del suddescritto straterello alla parte esterna si nota una zona di connettivo fascicolato denso a fasci molto grossolani. Più internamente si vedono arrivare fin sotto al menzionato straterello delle vaste isole di cartilagine jalina, quasi mancante di sostanza fondamentale, con cellule evidenti, fittamente addossate le une alle altre e con nuclei ben colorati e di forme irregolarmente varie. Tra dette isole si trovano qua e là vasi sanguigni piuttosto grossi sezionati per lo più trasversalmente od obli-

quamente. Esse sono separate da travate di connettivo fibroso (simile al tessuto osseo, ma senza infiltrazione di sali calcarei) in alcuni punti esili, in altri spesse, che le chiudono completamente o le lasciano comunicanti. Questa cartilagine si continua anche lungo la diafisi e al di sotto del suddescritto connettivo fascicolato fino al periostio. In certi punti si notano isole di tessuto cartilagineo fortemente infiltrato di sali calcarei senza che abbia i caratteri che ha normalmente la cartilagine d'ossificazione. Nella parte centrale della diafisi notansi travate di tessuto osseo vero e proprio, con nuclei ben distinti, strette, compatte, disposte in senso longitudinale o lievemente obliquo. Esse sono separate da vaste zone di tessuto midollare. Tra quest' ultima zona e quella precedente cartilaginea havvi nella diafisi una linea netta, visibile anche ad occhio nudo, costituita da lunghi e diritti fasci di tessuto fibroso.

Serie C. Tibia. — La cartilagine epifisaria, che si è preparata insieme coll'osso, appare come quella descritta per il femore. Studiando il preparato dell'osso dall'esterno all'interno, si nota un sottile strato di tessuto fibroso, ch'è il periostio. Però in un punto, ch'è mancante di periostio, si vede l'attacco di un fascetto muscolare, con interposti fasci connettivali, direttamente ad una formazione, costituita da esili e rade lamelle ossee del tipo delle ossa di rivestimento, che portano sui loro limiti una fila di osteoblasti. Negli spazi interlamellari si nota un reticolo fibrillare delicatissimo a fitte maglie, nei punti nodali delle quali vi sono cellule fisse, stellate. Nella parte assiale di detti spazî interlamellari decorre abbastanza regolarmente un vasellino a parete sottile, talora soltanto endoteliale, che s'addentra nelle trabecole e si suddivide in modo dicotomo. A mano a mano che nello studio si procede verso l'interno si trovano lamelle ossee sempre più grosse. Oltre agli osteoblasti, disposti lungo la periferia, si vedono cellule piuttosto rade inglobate nella sostanza ossea. Nella parte centrale e più profondamente si trovano travate compatte di tessuto osseo vero e proprio con cellule e nuclei caratteristici. Tra esse vi sono ora vastissime zone di vero tessuto midollare.

Serie D. Radio. — Non si osserva nulla di speciale per quello che riguarda nelle linee generali, la parte centrale della diafisi. Alla superficie, dove si è distaccata la cartilagine epifisaria, si nota uno straterello, che ha un aspetto alveolare, formato da tante piccole e sottili trabecole delimitanti tra loro degli spazî quasi circolari. Questo straterello è disposto in senso arcuato e riveste come una cupola l'estremità diafisaria. Esso ricorda lo strato di cellule cartilaginee in via di trasformarsi in ossee, che, nei preparati di ossificazione normale, si osserva immediatamente al di sotto della cartilagine seriata, e cioè tra questa e il tessuto osseo in formazione. Quindi sembra che il distacco epifisario sia avvenuto in modo nettissimo al di sotto della cartilagine seriata (strato condrocalcare). Al di sotto di tale strato, che appare distinto e come qualcosa di estraneo, che sia attaccato all'osso e che abbia poi contratto con questo esili legami di continuità, si vedono isole di tessuto osseo midollare interposto. Alcune isolette del suddescritto tessuto cartilagineo si trovano anche qua e là sulla superficie laterale dell'osso.

Tutte le altre cartilagini epifisarie e le altre ossa (perone, omero e cubito)

dimostrano le stesse alterazioni istologiche suddescritte. Ricapitolando, le cartilagini epifisarie sono poco o punto alterate; esse in vicinanza della linea di ossificazione non si dispongono su file parallele (cartilagine seriata).

Nelle ossa si nota una confusione della loro struttura anatomica; difatti il connettivo, la cartilagine e il tessuto osseo sono spesso fuori del loro posto normale; inoltre in alcuni punti non vi è tendenza alla calcificazione, in altri v'è forte infiltrazione calcarea, ed in altri ancora vero e proprio osso, notando che nel corpo delle diafisi quest'ultimo è verso la parte midollare e il tessuto anormale è alla periferia e quindi in dipendenza dell'ossificazione periostea. In una parola, in vicinanza del distacco epifisario vi è forte infiltrazione di cellule connettivali e cartilaginee ed irregolare formazione dell'osso; all'intorno del tubo diafisario vi è pure abbondante ed irregolare proliferazione di tessuto osseo spesso sotto forma trabecolare.

Le suddescritte alterazioni furono chiamate da Wegner (1) *osteocondrite*, da Waldeyer e Köbner (2) ritenute dipendenti da un processo specifico, da Taylor (3) pure legate ad un processo infiammatorio specifico, da Parrot (4) e da Pellizzari e Tafani (5) furono messe in rapporto con un processo distrofico (= *condrocalcosi*). Questi due ultimi autori credono perciò che le alterazioni morbose, che si hanno all'estremità di tali ossa, non siano solamente l'effetto di una pura e semplice infiammazione, ma anche il prodotto di un processo degenerativo. Gli stessi autori (5) insieme con Wegner suddividono tali alterazioni in tre stadii successivi di uno stesso processo morboso; essi nella conclusione si esprimono nei seguenti termini:

Riassumendo tutto quello, che abbiamo detto relativamente a questo processo morboso, possiamo venire alle seguenti conclusioni: che le alterazioni proprie del primo stadio consistono più che in una esuberante proliferazione di cellule cartilaginee, nella calcificazione ritardata: che nel secondo abbiamo una maggiore proliferazione di tali cellule, prematura sclerosi e calcificazione della sostanza intercellulare ed irregolare formazione dell'osso, esistendo questo in alcuni punti ove normalmente non dovrebbe trovarsi, e mancando laddove di solito si dovrebbe trovare: che nel terzo stadio si può dire vi sia allargamento delle epifisi per una proliferazione anormale ed anomala disposizione di tutti gli elementi, con infiltramento di cellule bianche e penetrazione di pochi vasi negli spazi midollari delle parti così alterate; che infine, quando la malattia è più avanzata e si è prodotta la zona di degenerazione gelatiniforme, si può avere anche il distacco dell'epifisi con suppurazione; ma

(1) WEGNER. *Ueber hereditäre Knochensyphilis bei jungen Kindern.* Virchow's Archiv für path. Anat., etc., Bd. L, 1870, pag. 305.

(2) WALDEYER e KÖBNER. *Beiträge Zur Kentniss der heredit. Knochensyphilis.* Virchow's Archiv für path. Anat., etc., Bd. LV, 1872.

(3) R. W. TAYLOR. *Syphilitic lesions of the osseus system in infants and young children.* New York, 1875.

(4) PARROT. *La syphilis héréditaire et le rachitisme.* Masson, éditeur, Paris, 1886.

(5) C. PELLIZZARI e TAFANI. *Malattie delle ossa da sifilide ereditaria.* Le Monnier, Firenze, 1881, pag. 42.

che questo fatto non avviene in tutti i casi, e ciò forse dipende dalle condizioni speciali dell'inquinamento, a seconda cioè della data, gravità, ecc.

Riportandosi alla suddivisione in tre stadi, del Wegner, Pellizzari e Tafani, si trova che in questo caso non esistono le gravi alterazioni del 3° stadio, che nei casi più avanzati portano alla zona di degenerazione gelatiniforme e al distacco epifisario con suppurazione; tutt'al più le lesioni isto-patologiche, ed in parte anche macroscopiche, son paragonabili a quelle del 2° stadio dei citati Autori. Inoltre, malgrado la non avanzata gravità delle alterazioni, qui si è ugualmente avuto in corrispondenza della cartilagine di ossificazione la degenerazione gelatiniforme del Parrot ed il conseguente distacco epifisario con suppurazione.

Da un rapido esame delle lesioni ossee suddescritte si rileva che le ossa colpite sono solamente le più grosse (femore, tibia, perone, radio e cubito) e quelle deputate alla funzione di moto. Le estremità interessate di tali ossa sono in condizioni normali le sedi dell'accrescimento più attivo e cioè per il femore e l'omero le estremità inferiori e per la tibia, cubito, radio e ulna quelle superiori. Ad onta della integrità del sistema nervoso centrale e periferico e del sistema muscolare esisteva ugualmente parziale inerzia dell'antibraccio sinistro e della gamba destra. Evidentemente questa era dovuta solamente alle lesioni ossee e alla formazione degli ascessi endo- e periarticolari (= pseudoparalisi del Parrot) (1).

CONCLUSIONE.

La diagnosi non è affatto discutibile. Siamo certamente innanzi ad un caso conclamato di sifilide ereditaria precoce. Difatti troppi sono i dati che sostengono tale concetto diagnostico: l'anamnesi, lo stato di grave denutrizione e di cachessia, l'aspetto vecchieggiante, i sifilodermi, le cicatrici ragadiformi del Parrot, le emorragie cutanee, la cheratite bilaterale ed infine le lesioni ossee con distacchi epifisari e con formazione di ascessi.

Evidentemente la guarigione non si ebbe per il tardivo intervento curativo e sopratutto per la gravità del caso e per la malignità, che è una caratteristica della sifilide ereditaria precoce. Oltre al complesso dei sintomi, ce ne era uno, le emorragie cutanee, che stava ad indicare una prognosi molto grave. Parecchi autori (Kassowitz, Lancereau, Hartmann e Pignot, Marfan, Finkelstein) tra cui Lequeux (2) hanno osservato la coincidenza di emorragie esterne con emorragie cavitarie e con lesioni epatiche e spleniche. Nel caso studiato non solo non si sono trovate emorragie cavitarie e lesioni del fegato e della milza, ma non si è riscontrata nessuna lesione specifica in nessun organo interno. Ed è invero poco frequente ed anche strano che in un caso di non dubbia gravità qual'è questo studiato, non ci sia stata neppure una le

(1) Parrot. *Sur une pseudo-paralysie, etc.* Archives de Physiologie, 1872, n. 3, 4, 5.
(2) Lequeux. *Etiologie et pathogénie des hémorragies graves du nouveau-né.* Th. Paris, 1906.

sione specifica di organi interni e l'infezione abbia solamente interessato i tegumenti esterni e le ossa. E tutto questo proprio in contrasto con la fisionomia della sifilide ereditaria precoce, che è irregolare e tumultuosa, e che insieme con le manifestazioni superficiali e a tipo risolutivo presenta lesioni ossee e a tipo distruttivo di tutti gli organi e specialmente del fegato.

Come spiegare la mancanza di lesioni specifiche degli organi interni e la assenza in essi di spirochete, quando per la gravità del caso sarebbe stato logico trovare in numero rilevante? Col mettere in dubbio la diagnosi? Certamente no; essa è fin troppo sicura ed evidente. Credo che si possa forse spie-



gare con l'ammettere uno stato cachettico sifilitico secondario ad un periodo di grave infezione rapidamente oltrepassato, e di cui sono anche residuati postumi distrofici. Questo nella sua breve violenta e tumultuosa azione ha interessato disordinatamente dati organi e sistemi e si è rapidamente esaurito senza aver avuto ancora il tempo di interessare altri organi e lasciando lo stato tossico cachettico. Difatti si sa che nello stato cachettico secondario a gravi infezioni il reperto dell'agente patogeno, che l'ha determinato, è spesso negativo quasi che i prodotti stessi d'intossicazione agissero in senso inibitorio sui germi, che l'hanno prodotto. Esempi che chiariscono ed avvalorano tale concetto sono dati dall'ascesso freddo, il quale pure essendo prodotto dal ba-

cillo di Koch non contiene mai il bacillo di Koch, e dalla rupia ed ectima della sifilide maligna precoce, in cui spesso non si riesce a trovare spirochete. A sostenere e ad aggravare poi la tossi-cachessia hanno concorso certamente nel nostro caso le lesioni ossee, che, come si sa, nei primi anni di vita hanno una importante funzione emopojetica.

BIBLIOGRAFIA.

Aimes et Delord. *Hérédo-syphilis à lesions multiples.* Soc. Scien. méd., Montpellier, 28 novembre 1913.

Aguellada. *Estudio de les fract. spont. de la sif. hered.* Ann. Obstet. Gin. y Ped., agosto 1908.

Barduzzi e Simonelli. *Sif. ered.* G. I. M. V. P., 1910, p. 10.

Bériel. *Syp. du poumon chez l'énf. et l'adul.* Paris, 1907, Steinheil, éditeur.

Boissard. *Les hérédo-syphilitiques.* Presse médicale, 20 fév. 1904.

Bonnet et Garnier. *Pseudo-par. de Parrot,* etc. Lyon médical, 30 mars 1913, p. 669.

Bordes. *Cont. à l'étude des pseudo-tum. bl. Syph.* Th. Montpellier, 1913-14.

Caylor. *Bone syphilis hereditary and acquired.* New York medical Journal, 1907, p. 1-47.

Campana. *La diss. della sif. negli org.,* etc. Clin. derm. Roma, gennaio 1913.

Campana. *Un caso grave di sif. ered.,* etc. Clin. derm., Roma, giugno 1910.

Cassel. *Ueber Nephritis heredo-syphilitica bei Sänglingen und unreifen Früchten.* Berliner Klinische Wochenschrift, 1904, p. 558.

Faroy. *Le panc. et la par. dans l'hérédo-syph. de nouveau-né.* Th. Paris, 1909.

Favento. *Un caso di sif. ered.* G. I. M. V. P. 1910, p. 520.

Fouchet. *Etude sur la syp. héréd. du foie.* Edit Daix frères et Thiron, Clermont, 1907.

Fox. *Hereditary Syph.* N. Y. D. S., 25 gen. 1910, I. of C. D., giugno 1910, p. 292.

Fuà. *Pseudo-par. del Parrot,* etc. Policlinico, Sez. prat., 1912, p. 495.

Galimberti. *Un caso grave di sif. ered. milza.* Clin. derm., Roma, giugno 1910.

Garibaldi. *Un caso grave di sif. ered. cervello, polmone.* Clin. derm., Roma, giugno 1910.

Gaucher. *Les lés. oss. de l'hér.-syph.,* etc. Le progrès médical, 3-24 giug., 12 ag., 23 sett., 2 dic. 1911.

Gaucher. *Les lés. visc. de l'hér.-syph.,* etc. Le progrès médical, 17 fév. 1912.

Gilbert e Thoinot. *Malattie delle ossa.* Un. Tip. Tor., 1913, p. 164.

Girou. *Syph. oss. héréd.* Journal praticiens, 4 déc. 1909, p. 788.

Gouariantz. *Cont. à l'étude de la Syph. oss. héréd.,* etc. Th. Lyon, 1912-13.

Goworow. *La ques. de la Syph. visc. chez enf.* Med. obsrenjc, 1910, p. 661.

Halm R. *Ueber hämorrhagische nephritis bei hereditaris Lues.* Deutsche medizinische Wochenschrift, 1912, p. 759.

Hallopeau et Tisseire. *Sur un cas de Syph. héréd.* Ann. de Dermat. Syph., 1905, p. 334.

Haushalter et Etienne. IV Congrès de medicine interne. Montpellier, 1898.

Hutinel. *Les néph. chez les Syph. héréd.* Paris médical, 25 gen. 1919, p. 65.

Jansélme. *Hérédo-Syph. et artrite.* Jour. praticiens, 1909, p. 248.

Jaubert E. *De la Syph. héréd. chez enf.* Th. Montpellier, 1903-904.

Jullien. *Traité maladies vénériennes.* Baillière, Paris, 1886.

Jvanoff. *Cont. à l'étude de la Syph. héréd. prec.* Th. Montpellier, 1900-901.

Löhe. *Beitrag Zur Kenntnis der Kongenital Syphilistischen Knochen und Gelenkent Zundungen.* Archiv für Derm. und Syp., 1912, t. 113, p. 735.

Kokawa F. *Beitrag Zur Kenntnis der Lunge Syphilis der Neugeborenem und Erwchsonen.* Archiv f. Derm. u. Syph., t. 78, p. 69 e 319.

Mahon. *Œuvres posthumes.* Paris, 1804, p. 455.

Marfan. *Supp. artic. et extrartic. dans la pseudo-par. des nouveau-nés Syph.* Revue mens. mal. enfance, mag. 1906.

Ménétrier et R. Duval. *Lés. histol. du foie dans un cas d'ict. Syph. du nouveau-né.* Archiv méd. expér., 1907, p. 108.

Milon. *Cont. à l'étude de l'ict. chez les nouveau-nés syph.* Th. Paris, 1897.

Mikhailovski A. *Syphilis et affections congénitales du cœur.* Th. Paris, 1913.

Nathan. *Trois cas de rétrec. mitral cong. hérédo-syph. dans une même famille.* Bulletin médical, 1919, n. 55, p. 761.

NICOLAS et FAVRE. *Syph. héréd. simulant des adén. et des arth. scrofulo-tuberculoses.* Lyon médical, 1905, p. 1141.
NILS ROSEN DE ROSENSTEIN. *Mal des enf.*
PELLIZZARI C. *Sifilide. Tratt. pat. e ter. Cantani e Maragliano.* Vallardi.
QUEIRAT, LEVADITI et FEUILLIÉ. *Const. du spirochète dans le foie et la rate,* etc. Ann. Derm. et Syph., 1905, p. 982.
QUEHEILLE G. *Cont. à l'étude de la Syph. oss. héréd.,* etc. Th. Lyon, 1912-13.
SABELLA. *Un caso grave,* etc., *aorta, reni.* Clin. Derm. Roma, giugno 1910.
SAVARIAND. *Un cas d'héréd. Syph. méc. avec manif. ostéo-artic.,* etc. Pédiatrie prat., 1911, p. 13.
SÉQUARD. *Ostéite hérédo-syph.* La Clinique, 1913, p. 437.
SCHIPERSKAIA. *Hérédo-syph. dyst. du sys. oss.* Soc. Derm. Syph. Tarnowsky de Saint-Pétersbourg, 27 ott. 1912.
SEVESTRE. *Le sang et les org. hém. dans la Syph. héréd.,* etc. Th. Paris, 1912.
SMITH. *Hereditary Syph.* N. Y. D. S., 25 gen. 1910; I. of C. D. 1910, p. 113.
TERZAGHI. *Un caso grave,* etc. *Fegato.* Clin. Derm. Roma, giugno 1910.
TISSIER. *Hipert. de la rate chez un hérédo-syph.* Société d'ob. et gyn., Paris, 12 fév. 1912.
VILLEMIN. *L'ost. Syph. hér.* Revue gén. de clin. et méd. Paris, 1908, p. 160.

III.

ISTITUTO DERMOSIFILOPATICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO

Ricerche sperimentali attorno alla Sachs-Georgi e alla Meinicke

pel prof. LUIGI PHILIPPSON.

1. — Nella RW. l'estratto alcoolico si diluisce rapidamente colla soluzione fisiologica e ne risulta un liquido incoloro e chiaro. Talvolta invece il diluito riesce più o meno torbido e allora si deve prendere la precauzione di far la diluizione sempre nello stesso tempo, perchè nel caso di una miscela torbida si ha un potere anticomplementare maggiore di quello che non sia nel caso di una miscela chiara, il che fu messo in luce da Sachs e Rondoni.

Ora per la Sachs-Georgi l'estratto (e cioè l'estratto alcoolico di cuore di bue) viene usato in tutt'altro modo. Non si tratta più di una semplice diluizione del medesimo, ma invece di una preparazione speciale, ed è appunto tevolmente, qualora — senza l'aggiunta di colesterina — si sottometta l'estratto stesso non è più il reattivo, come nella RW., ma serve alla preparazione del medesimo, che si eseguisce appunto secondo la prescrizione data da Sachs-Georgi.

L'aggiunta di colesterina non costituisce una particolarità del nuovo metodo, perchè il Sachs — già da anni — l'aveva proposta anche per l'estratto, usato nella RW.

Per avvalorare meglio la tecnica speciale, introdotta da Sachs Georgi, noi possiamo fare i seguenti sperimenti. Eseguendo la prova di un siero sifilitico con certi estratti, diluiti anche rapidamente, come si fa per la RW, si può talvolta osservare una netta floculazione, ma ciò non succede costantemente. Vi sono sieri sifilitici che floculano e vi sono altri, anch'essi di forte reazione secondo RW., che non lo fanno. Il numero delle mancanze diminuisce già no-

tevolmente, qualora — senza l'aggiunta di colesterina — si sottometta l'estratto alla preparazione propria alla S.-G., aggiungendo cioè prima all'estratto la parte uguale di soluzione fisiologica e soltanto dopo 4 volumi della medesima. Preparato in tal modo l'estratto dà un liquido grigiastro opalescente che si avvicina già a quello che risulta dalla preparazione dell'estratto colesterizzato. Con questo la miscela diventa ancora più grigiastra e meno opalescente.

La ragione dell'aggiunta frazionata di soluzione fisiologica sta in quello che la miscela diventa più attiva e precisamente per l'aggiunta di parte uguale all'estratto. Se questo vien diluito con una quantità qualsiasi e già soltanto col doppio di volume di soluzione fisiologica, la miscela risulta sempre molto opalescente, la quale è molto meno attiva. La fase più importante della preparazione è quindi quella in cui si aggiunge la parte uguale.

La soluzione fisiologica emulsiona i lipoidi, contenuti nell'estratto alcoolico e ciò si rende visibile nell'aspetto opaco lattiginoso che assume la miscela. Più rapidamente si mescola e più opalescente diventa la miscela, viceversa mescolando lentamente l'opacità aumenta.

Fra questi due estremi stà la giusta mescolanza, necessaria per dare un buon reattivo. Si tratta qui di minuti secondi, in cui bisogna interrompere lo sviluppo dell'emulsione, il che si fa appunto coll'aggiunta della quantità di soluzione fisiologica due volte maggiore della somma delle parti uguali di estratto e di soluzione fisiologica.

2. — A conoscere la qualifica di un estratto per la S.-G., occorre sottometterlo a varie prove. S'incomincia a mescolarlo con parte uguale di soluzione fisiologica. Se non riesce una miscela lattiginosa, si può scartarlo senz'altro.

Se l'opacità si sviluppa, ma non è intensa, si può concentrare l'estratto, come fu indicato nella prima comunicazione, fatta dal Sachs-Georgi sul loro metodo, da dove è passato poi in tante pubblicazioni, come se fosse una regola generale, stabilita per la preparazione dell'estratto. Può succedere infine che più o meno presto nella miscela si forma un precipitato. Allora bisogna diluire prima l'estratto con alcool; più se ne aggiunge, più ritarda la precipitazione. Quando il ritardo ammonta a 10-15 minuti, si ha tempo sufficiente, per poter giudicare l'opacità che assume la miscela dopo l'aggiunta della soluzione fisiologica e interrompere poi al momento opportuno lo sviluppo della emulsione coll'aggiunta di 4 volumi di soluzione fisiologica.

Io provo l'estratto ancora in un altro modo e cioè, sempre come prima, senza colesterina. L'estratto diluito rapidamente, come per la RW., deve già dare floculazione con qualche siero sifilitico a forte potere reattivo. Allestito poi, come or ora descritto, deve dare reazione anche con sieri sifilitici a minor potere reattivo.

Solo dopo queste prove preliminari sperimento la colesterizzazione.

Ho avuto in mano estratti che rimasero allo stesso grado di sensibilità di prima e allora li ho scartati. Soltanto quelli che miglioravano notevolmente li ho provati oltre.

3. — Si passa poi alla prova dell'emulsione con sieri sifilitici.

Qui si solleva una difficoltà che bisogna conoscere, per tenerne conto negli sperimenti, altrimenti non si arriva a farsi un giudizio sicuro sulla bontà o meno della medesima. Per quanto io sappia, il solo Meinicke vi allude (*Deutsch. Mediz. Woch. zum nachweis der syphilis durch Aus flochungsreaktionen,* 1920), quando dice che le sue prescrizioni per la tecnica del suo metodo stabiliscono le migliori condizioni per aver la floculazione nel maggior numero dei sieri, ma che esistono delle differenze individuali fra i sieri.

Ora quel che vale per la M., vale anche qui; gli è appunto questa differenza individuale che ci ostacola molto nella nostra prova, differenza individuale che non si riferisce al grado di potere reattivo, dipendente dallo stadio in cui si trova l'infezione sifilitica, ma vi è completamente estranea, dimodochè di due sieri, presi da sifilitici in pieno sviluppo della loro malattia, nella stessa prova uno può flocularе al massimo grado, mentre l'altro affatto. Nelle nostre prove noi non abbiamo quindi da fare con un fattore fisso, come potrebbe essere il siero sifilitico, a cui si possa misurare la bontà del reattivo, ma invece con due variabili: l'emulsione che noi dobbiamo modificare, affinchè diventi un buon reattivo e il siero sifilitico che può possedere o meno la qualità di floculare nelle condizioni, in cui stiamo facendo la prova. Da questo bivio noi non possiamo uscire che per mezzo di molti sperimenti, cercando — variando l'emulsione — di avere il maggior numero possibile di floculazione nei sieri sifilitici (senza mai avere tale fenomeno in sieri d'altra provenienza).

I sieri sifilitici che debbono servire per queste prove vanno scelti da ammalati nei varii stadii della sifilide, tanto curati da noi stessi, quanto curati affatto. Faccio questa osservazione, perchè il servirsi dei risultati, dati dalla RW. negli stessi sieri, allo scopo di giudicare sulla bontà di un estratto che si trova in prova per la S.-G., è un mezzo infido, inquantochè il grado di reazione che dà lo stesso siero nei due metodi non ha da essere sempre uguale, come non lo è di fatti anche con un estratto definitivamente impostato per la S.-G. Quindi soltanto la conoscenza clinica esatta del singolo ammalato, donde noi preleviamo il sangue per la prova, ci può servire per farci un giudizio sulla bontà dell'estratto in prova, il quale va modificato fino a tanto che non dia i risultati più corrispondenti allo stato clinico.

4. — La temperatura a cui deve svolgersi la reazione è di somma importanza e siccome su questo riguardo esistono ancora delle incertezze ho fatto delle ricerche in proposito.

Il Sachs e Georgi prima avevano stabilito due ore a 37° e dopo la temperatura all'ambiente, calcolata a 15°-20°. In seguito invece chiedevano per tutto il tempo la stessa temperatura e cioè di 37°.

Alcuni autori intanto tengono ancora fermo alla prima prescrizione che da altri però vien dichiarata addirittura erronea. Le mie ricerche mi fànno dare ragione a questi, perchè vi sono degli estratti molto sensibili, i quali già a 25° dànno floculazione con sieri normali. Intanto questa floculazione non specifica non dipende soltanto dalla qualità dell'estratto, ma anche dalla qualità dei sieri. Si può dire che i sieri di qualsiasi provenienza in presenza di un determinato estratto e ad una temperatura inferiore a 30°-35° possono flo-

culare, senza che c'entri il fattore della sifilide. Ho sperimentato un estratto, il quale a 37° funzionava molte bene. a 25° mostrava già floculazione in qualche siero normale e che nella ghiacciaia floculava tanto con sieri normali, quanto con sieri sifilitici. Anzi dava floculazione totale con qualche siero normale, mentre qualche siero sifilitico a forte reazione a 37° non la dava più. Un altro estratto invece non floculava nè in ghiacciaia, nè a 25°, ci voleva il termostato per mettere in opera la reazione.

Debbo aggiungere ancora che il primo estratto o piuttosto la sua emulsione a solo non floculava nella ghiacciaia, il che dimostra che in questo fenomeno diventa evidente una qualità comune a tutti i sieri di floculare più o meno facilmente a bassa temperatura.

Nella reazione di S.-G. la temperatura assume quindi una grande importanza e costituisce un fattore altrettanto essenziale quanto la bontà dell'emulsione. Mentre nella RW il termostato serve soltanto per accelerare le singole reazioni che la compongono, le quali peraltro si compiono altrettanto bene anche a temperature più basse e magari anche nella ghiacciaia, qui la temperatura di 37° è di assoluta necessità, perchè soltanto a questo grado avviene la cernita fra sieri normali e sieri sifilitici. A temperatura più basse anche sieri normali possono floculare; soltanto la floculazione che resiste a 37° è quella propria dei sieri sifilitici.

5. — La lettura dei risultati si fa in base al grado di floculazione che si osserva nella colonna liquida. Durante la reazione l'aspetto esteriore dell'emulsione, qualora arrivi alla floculazione totale, va man mano cambiandosi nel modo seguente: l'opalescenza si va perdendo, il tono grigiastro trasparente diventa più opaco, poi il liquido si rischiara nuovamente, diventa chiaro, come acqua e vi si vedono sospesi dei fiocchetti piccoli che man mano si aggregano a fiocchetti più grossi che vanno a fondo. I gradi maggiori della floculazione si riconoscono ad occhio nudo, ma quando la floculazione si arresta, allo stadio in cui l'emulsione è diventata opaca, allora occorre una buona illuminazione e una lente d'ingrandimento per poter stabilire il grado.

La lettura si facilita, quando si lavora con una emulsione d'aspetto più opalescente che grigiastra, perchè allora anche le prime fasi della floculazione sono riconoscibili dai cambiamenti che avvengono nell'opalescenza, la quale dal celeste diventa violacea, prima di cedere il posto al grigiastro opaco che indica già l'inizio di una floculazione più forte.

Una tale emulsione ha ancora il vantaggio che la reazione si compie più rapidamente. Con sieri a forte potere reattivo la reazione s'inizia senz'altro dopo l'aggiunta del siero all'emulsione che perde subito la sua opalescenza e nel termostato procede poi sollecitamente. La reazione dei sieri di minor potere reattivo si sviluppa più tardi, ma è già riconoscibile dopo poche ore.

6. — Mentre la S.-G. deriva dagli studii dello stesso Sachs sugli estratti, usati per la RW., il Meinicke ha preso le mosse dal fatto, scoperto dal Klausner nel 1908, che in certe condizioni sperimentali si osserva una differenza fra la floculazione di sieri sifilitici e quelli normali.

Difatti nel suo primo metodo, « il metodo all'acqua », egli a 0,3 di siero

aggiunge 0,7 d'estratto (1 parte d'estratto diluita con 16 parti d'acqua distillata), lascia la miscela un'ora al termostato e aggiunge infine 4 cmc. d'acqua distillata. Dopo 24 ore di termostato si trovano i sieri negativi floculati, ma non i sieri positivi, perchè questi — a causa di un'aggiunta d'acqua relativamente alta — sorpassano più presto il loro ottimo di floculazione.

Nel suo secondo metodo egli applica già le sue conoscenze, acquisite dalle sue ricerche sull'influenza del cloruro di sodio e sugli estratti nel senso di una floculazione dei medesimi e sulle globuline del siero nel senso di una azione inibitrice sulla loro floculazione. L'estratto vien preparato in modo speciale, affinchè risulti un'emulsione più attiva.

All'estratto alcoolico si aggiunge 1/2 di volume d'acqua distillata, si pone per un'ora al termostato, dopo di che si aggiunge rapidamente 7 volte il volume di acqua distillata. Questa miscela rappresenta il reattivo. Per la prova dei sieri su 0,2 dei medesimi vengono 0.8 di questo reattivo. Dopo 24 ore di termostato si trovano floculati tutti i sieri. E allora bisogna differenziarli, il che si fa per mezzo di soluzioni di cloruro di sodio da 1.4 fino a 2 %. Su un siero normale floculato si stabilisce, quale percentuale della soluzione salina, e cioè in 1 ccb. basti per sciogliere i fiocchi in un'ora a 37°. Per la differenziazione degli altri sieri si usa poi una soluzione sodica un poco più forte. I sieri, i cui fiocchi resistono, sono sifilitici.

Il terzo metodo, quello definitivo e più in uso, riunisce in un tempo le due fasi del metodo precedente. Invece di aggiungere all'ultimo la soluzione salina, essa viene aggiunta fino dal principio.

Quindi la tecnica si riassume così: l'estratto, mescolato con 1/2 d'acqua distillata, si lascia per 1 ora al termostato e si mescola poi rapidamente con 7 volte il volume di soluzione di cloruro di sodio al 2 %. Su 0.2 di sieri vengono 0.8 di questa emulsione. Dopo 24 ore di termostato si trovano i sieri sifilitici floculati, i sieri normali no.

Occorre rilevare che il Meinicke si serve di un estratto, fatto di cuore di cavallo. Egli ha fatto delle vaste ricerche sul miglior modo di estrarlo e lo trova nell'estratto alcoolico della sostanza essiccata estratta prima con etere. Un estratto che per attività si avvicina a questo è quello, fatto senz'altro con alcool dalla sostanza essiccata. Il medesimo, controllato dal Meinicke stesso, vien messo in vendita. Nell'indicazione d'usarlo si trova prescritto che la preparazione dell'emulsione con 1/2 d'acqua distillata va fatta, non più a 37°, ma invece a 20°.

Io invece ho provato gli stessi estratti del nostro Istituto che servono per la RW., e che furono provati da me per la S.-G.

Mentre per la S.-G. l'emulsione, preparata dall' estratto, deve avere un aspetto grigiastro, trasparente, opalescente, per la Meinicke l'aspetto dev'essere opaco lattiginoso, che deve rimanere tale a 37° anche dopo 24 ore. Già l'aggiunta di 1/2 d'acqua distillata deve dare subito una emulsione lattiginosa, la quale poi col tempo deve diventare più opaca. Gli estratti che non si emulsionano in tal modo non possono servire. Ve ne sono che diventano subito molto opachi, allora bisogna diluirli con alcool e ripeter la prova colle diluizioni. Altri acquistano l'aspetto voluto, ma poi si precipitano o diventando

più trasparenti separano delle goccioline di grasso. A questa prima prova segue una seconda, cioè quella del loro comportamento di fronte alla soluzione di cloruro di sodio al 2 %.

Con questa aggiunta l'aspetto dell'emulsione non deve cambiarsi, ma deve mantenersi opaco lattiginoso, e ciò per 24 ore a 37°. L'emulsione qualora si rischiari e diventi anzi opalescente, non può servire.

Lo scopo di preparare l'emulsione in due tempi è lo stesso, come per la S.-G. L'aggiunta di metà d'acqua conferisce all'emulsione un determinato grado di dispersione dei lipoidi, il quale poi vien mantenuto e — per così dire — stabilizzato dalla seconda aggiunta. Con questa procedura si prepara dall'estratto, il quale come tale non entra nella reazione, il vero reattivo e s'intende che qui sta la parte delicata del metodo.

Gli estratti alcoolici di cuore di bue fresco che si prestano per la M. sono quelli trattati prima con acetone.

Al Meinicke tali estratti non hanno dato buona prova, ma egli si servì di cuore di cavallo e per di più essiccato. Anche l'estratto acetonico stesso fu trovato da me adatto, mentre il Meinicke tutti gli estratti, fatti con sostanze grasso-solubili in genere, dichiara inadatti.

I soliti estratti alcoolici di cuore di bue, usati per la RW., non mi poterono servire, perchè, o già con 1/2 d'acqua non diventano lattiginosi, oppure si rischiarano con soluzione di cloruro di sodio.

Intanto combinando due estratti, di cui uno non dava emulsione sufficientemente lattiginosa, la quale però nella reazione funzionava discretamente bene, mentre l'altro dava una emulsione d'aspetto tipico, ma era di scarsa attività nella reazione, ho potuto avere un buon reattivo. Quindi le sostanze attive si possono estrarre in vario modo anche dal cuore di bue e, conoscendo le qualità d'emulsionabilità di un buon estratto, si può prepararlo anche colla combinazione di due estratti differenti.

7. — In quanto al rapporto quantitativo fra siero e emulsione, io ho trovato che non sia necessario osservare quello stabilito dal Meinicke, e cioè su 0.2 di siero 0.8 d'emulsione.

Ho usato la metà d'emulsione e anche meno, senza cambiare con ciò i risultati della reazione, quando l'estratto, diluito con minore quantità d'alcool, rispettivamente d'acetone, dava una emulsione più attiva.

8. — La temperatura, come nella S.-G., assume anche qui maggiore importanza di quello che non credevano prima gli stessi inventori dei metodi. Come noi abbiamo visto, la temperatura di 37° è un fattore essenziale nella reazione di S.-G., perchè questo grado fa la differenziazione fra i sieri sifilitici e gli altri. Qui invece la temperatura ha la sua importanza per la preparazione del reattivo stesso. Nelle sue pubblicazioni il Meinicke pone la miscela d'estratto con metà d'acqua per un'ora al termostato a 37°, ora invece la tiene a 20°. La ragione per questa modificazione deve stare in quello che a temperatura più alta l'emulsione incomincia già a precipitare e che questo precipitato non si scioglie più in cloruro di sodio.

L'emulsione in genere è uno stato molto labile, di cui in occasione della S.-G. abbiamo già parlato.

Intanto io posso ripetere quello che ho già detto innanzi e cioè che i varii estratti si comportano diversamente. Ve ne sono che sono molto sensibili alla temperatura, mentre altri non lo sono.

Questo diverso comportamento si verifica qui già nella preparazione dell'emulsione. Ho provato degli estratti che dopo l'aggiunta di metà d'acqua sopportano 37° e anche 25°, senza alterarsi, dimodochè anche nell'estate io poteva preparare l'emulsione sul tavolo. Uno degli estratti dopo 1/2 ora mostra precipitazione, la quale però si ridiscioglie nel sale aggiunto, talchè risulta una emulsione omogenea. Del resto in tutti gli estratti, anche in quello dello stesso Meinicke, colla lente d'ingrandimento si osserva un leggiero grado di precipitazione nella miscela con 1/2 d'acqua, la quale però sparisce coll'ulteriore preparazione. S'intende che la precipitazione del reattivo a solo lo rende inservibile e che quindi le prove preliminari degli estratti deve tenerne esatto conto, e ciò sperimentando quella temperatura che evita questo grave difetto.

Anche nella M. durante gli sperimenti si osserva lo stesso fatto come nella S.-G. e cioè che la facilità con cui i sieri sifilitici floculano è indipendente dal loro potere reattivo e che questo fattore si può eliminare soltanto colla giusta scelta dell'estratto, rispettivamente dell'emulsione.

9. — La lettura dei risultati si fa come nella S.-G. Però bisogna sapere che in generale l'intensità della floculazione è maggiore. Già i fiocchi sono più voluminosi per l'effetto della maggiore quantità di cloruro di sodio nel medio. Ma d'altra parte deve influire anche il maggior grado di dispersione dell'emulsione, per cui la floculazione facilmente tende ad arrivare al suo massimo. L'estratto originale del Meinicke, fatto dal cuore di cavallo, possiede questa qualità in modo molto pronunziato.

Invece gli estratti di bue dànno delle floculazioni più discrete, che si avvicinano molto di più a quelle, fornite dalle emulsioni della S.-G.

L'estratto d'acetone ha questo di particolare: che i fiocchi invece di andar a fondo vanno almeno in parte alla superficie, dove formano un anello biancastro. Anzi l'inizio della floculazione si manifesta in questa maniera e anche le deboli reazioni si riconoscono facilmente a questo sottile anello biancastro alla superficie della colonna liquida.

10. — L'emulsionabilità e il titolo degli estratti. Incominciando a provare questi metodi di floculazione, io credevo che si dovesse tenervi conto del titolo degli estratti, come nella RW. I risultati di questi sperimenti furono comunicati da me al Congresso dei medici siciliani, tenutosi quest'anno a Palermo. Io ero arrivato alla conclusione che nei nuovi metodi si dovesse procedere nel senso inverso di quello invalso nella RW e cioè che per avere dei risultati positivi anche in sieri di debole potere reattivo si dovesse non aumentare la quantità dell'estratto, ma invece diminuirla. Questa conclusione si basa sul fatto che soltanto delle emulsioni, preparate con piccole quantità di estratto, si hanno dei risultati constanti, mentre con quantità maggiori i sieri floculano soltanto in minor numero. Vi sono dei sieri, i quali con qualsiasi quantità di estratto floculano ugualmente bene, mentre altri richiedono assolutamente una quantità determinata e cioè piccola. Si osserva ancora, come voglio aggiun-

gere, che vi sono dei sieri, i quali con delle emulsioni, fatte anche non secondo le regole e fatte anche con degli estratti che, procedendo nelle prove, si debbono scartare, floculano bene ed altri che pretendono degli estratti speciali e preparati rigorosamente secondo la prescrizione dei metodi.

Quindi nel principio uno s'inganna facilmente sulla bontà dell'emulsione, appunto perchè vi sono dei sieri che facilmente tendono alla floculazione.

Una floculazione constante e atta a poter servire a scopi clinici non avviene che in ben determinate condizioni, come sono appunto stabilite dai metodi in questione.

Il fatto, osservato da me, sussiste, però non conduce senz'altro alla mia conclusione. I sieri floculano più constantemente, non perchè si usa piccola quantità d'estratto, ma perchè con questa quantità soltanto si può fare una emulsione adatta per la reazione, perchè soltanto con tale quantità si può preparare il reattivo migliore. Però vi influisce anche una particolarità dei sieri e cioè quella di floculare più o meno facilmente e non soltanto il loro potere reattivo che deriva dalla loro qualità di essere sieri sifilitici.

11. — I difetti che possonò verificarsi nell'esecuzione dei metodi sono:

Qualora gli oggetti di vetro vengano lavati anzichè con acqua distillata con acqua di fonte; quel poco di sale che vi rimane aderente nel prosciugamento agisce quale elettrolito, precipita l'emulsione che vi si sta preparando, la quale naturalmente va scartata.

L'emulsione va preparata sempre ad una temperatura determinata. Se un estratto emulsiona bene p. e. a 25°, sotto 15° può dare un'emulsione difettosa. L'estratto del Meinicke invece non deve emulsionarsi al di là di 20°, altrimenti incomincia già a floculare.

Per la S.-G. va richiesta la temperatura di 37° per la reazione, almeno per una notte. Se la temperatura scende al di sotto di 30°, le floculazioni non sono più valevoli. Lo stesso dicasi dei risultati che si hanno fuori del termostato dopo il soggiorno nel medesimo. Anche per la M. vale lo stesso. Temperature al di là di 37° introducono pure errori nell'altro senso, e cioè impedendo la floculazione.

Non esiste alcun altro mezzo di controllo che il termometro, perchè in tali reazioni false l'emulsione stessa non ha da mostrare affatto la floculazione, sebbene coi sieri normali ciò si verifichi.

Cause d'errore non debbono diventare nelle deboli reazioni dei fiocchetti che con una forte lente d'ingrandimento si osservano spesso nel liquido. In una corretta reazione debole i fiocchetti sono tutti eguali e ugualmente distribuiti nella colonna liquida, mentre quelli non vi si osservano che isolatamente qua e là.

***

La definizione del siero sifilitico — dal punto di vista sierologico — si completa oramai nel modo seguente: il siero sifilitico è un siero, il quale aumenta il suo potere reattivo col riscaldamento a 55° — assorbe il complemento secondo la RW. — flocula a 37° secondo la S.-G. e anche nel medio di ClNa 2 % secondo la M.

IV.

OSPEDALE AL POLICLINICO UMBERTO I
VIII Padiglione: Primario prof. A. CARDUCCI

Contributo allo studio dell'echinococcosi multipla dei polmoni

per il dott. BERNARDINO MASCI, degli Ospedali di Roma.

Dopo il fegato, l'organo più frequentemente colpito dalle cisti idatidee è il polmone, di regola da solo, eccezionalmente in associazione con altri organi come il fegato stesso, il rene, il cuore, la milza, il mesentere, ecc. La localizzazione nel polmone si avvera, secondo le varie statistiche, nel 7-12 p. 100 dei casi. In Islanda, la tenia echinococco, che si fissa tanto frequentemente nel fegato, non guadagna che eccezionalmente il polmone (nel 4 % dei casi secondo Finsen).

Dopo il primo caso studiato dettagliatamente da Laënnec, Héarn (1875) pubblicò il primo lavoro riassuntivo sulle idatidi polmonari, raccogliendo 144 osservazioni, e successivamente parecchi autori si sono occupati dell'argomento, e fra questi ricordo Davaine, Dieulafoy, Dévé, Ollivier, Cerné, Grenet, Piquand, Rénon, Morquio, Thomas, Lemaire, Végas, Cranwell, Naunyn, Leuckardt, Finsen, Bird, Bezou, Pasquier, Tuffier, Martin, Escudero, Lepicard, Posadas, ecc., come quelli che hanno portato il maggior contributo allo studio di così importante argomento.

Per lungo tempo si era ammessa un'origine esclusivamente digestiva delle cisti primitive del polmone. L'uovo di tenia echinococco, ospite abituale dell'intestino del cane, è introdotto insieme con gli alimenti nelle vie digestive. L'embrione esacanto, messo in libertà dal succo gastrico o intestinale, per la digestione del suo guscio, passa successivamente, attraversando la mucosa gastrica o intestinale, per il sistema della vena porta, il fegato e, allorchè non vi si fissa, le vene sopra-epatiche, la vena cava inferiore, il cuore destro, l'arteria polmonare, per arrivare infine al polmone. Questo è evidentemente il modo di infestazione più comune.

Gli autori australiani hanno attirato l'attenzione sulla possibilità d'inoculazione per via aerea, per quanto a prima vista appaia molto inverosimile. Bird ammette così che le uova di tenia siano introdotte nell'organismo con l'aria inspirata e le polveri che sollevano i venti. Del resto, M. Dévé ha dimostrato che l'azione del succo digestivo non è indispensabile alla messa in libertà dell'embrione esacanto. Egli è riuscito ad ottenere in un coniglio lo sviluppo di una cisti idatidea nel polmone in seguito ad immissione di uova di tenia echinococco nella trachea dell'animale.

Le oncosfere deglutite della tenia echinococco possono migrare dalla bocca o dall'esofago nella vena cava superiore o in uno dei suoi rami, in quanto che perforano attivamente la parete: possono anche raggiungere il cuore destro dalle parti più profonde del tubo digerente penetrando nelle diramazioni della

vena ipogastrica. Secondo Chachereau possono seguire, giunte nell'ampolla rettale, il seguente percorso: vene emorroidali, pudenda, ipogastrica, e raggiungere direttamente la vena cava inferiore senza passare per il fegato. Per contro è possibilissimo che le oncosfere, dopo digestione del guscio, perforino la parete gastrica o intestinale e migrino nei vasi linfatici, per poi giungere nel dotto toracico e nel sistema venoso (Neisser). Dévé suppone che dal duodeno penetrino nel plesso di Retzins e da qui vengano spinte o verso il fegato o verso il cuore destro.

Generalmente primitive, le idatidi polmonari, anche quando sono multiple, dipendono dal fatto che lo stesso individuo subì una infestazione multipla, ingerendo cioè o simultaneamente o ad intervalli più o meno distanti fra loro più oncosfere, le quali si localizzarono una vicino all'altra: possono eccezionalmente propagarsi alle regioni sane dell'organo con la rottura di una vescicola fertile, ciò che è stato realizzato sperimentalmente da M. Dévé, da Naunyn, da Leuckardt, o possono essere importate nel polmone per via embolica o metastatica, in cui la cisti primitiva che si è rotta risiede ordinariamente nel cuore destro (Arnault, Barklay, Ducastel, Klamar, Prackok) o nel fegato (Rendu, Stone), eccezionalmente in altri organi. Difficilmente si può ammettere che siano trasportate in circolo le cisti figlie o cisti nepoti, le quali si staccano dalle rispettive cisti madri quando hanno già un discreto volume; ma bisogna ritenere che queste metastasi avvengano per il trasporto a distanza di scolici viventi, messi in libertà per la rottura spontanea, traumatica o chirurgica della cisti madre. Essi, subendo nel luogo ove furono trasportati una trasformazione idropica, divengono vescicolosi, prendono la struttura delle cisti figlie e divengono fertili (Dévé).

Nella grande maggioranza dei casi la cisti echinococcica è unica; non è estremamente raro però il caso di trovarne un maggior numero situate nello stesso organo. Mentre la cisti unica del polmone è stata esaurientemente studiata sotto tutti i punti di vista, è strano che nei comuni trattati, nelle monografie riguardanti tale argomento, o non si parla affatto delle cisti multiple o vi si accenna appena di sfuggita, senza pensare affatto ad individuarle dal punto di vista clinico, anatomo-patologico e terapeutico. L'illustrazione di un caso, che è capitato sotto la mia osservazione, vera echinococcosi miliare dei polmoni, varrà a dimostrare che le cisti idatidee multiple di quest'organo possono acquistare una fisionomia particolare, un nosografismo speciale, che si distacca sotto molti rapporti da quello della cisti unica, per cui non deve sembrare ingiustificato il concetto di una trattazione speciale dell'argomento.

Figurella Pierina, di anni 32, maritata, donna di casa, di Bellegra (Roma): entra nell'Ospedale al Policlinico Umberto I, 8° Padiglione, il 17 marzo 1921.

Nel mese di agosto u. s. (7 mesi fa) l'inferma, mentre allattava, fu improvvisamente colpita da febbre preceduta da sensazione di freddo, febbre che raggiunse un'alta temperatura, cadendo poi per crisi dopo poche ore. La febbre non ricomparve più, ma l'inferma da allora non si sentì più bene: cominciò ad essere tormentata da tosse secca, stizzosa, e, cinque giorni dopo l'esordio della malattia, emise con un colpo di tosse tre o quattro sputi completa-

mente ematici. Impressionata da questo fatto si fece visitare da un medico, il quale, pur non riscontrando nulla a carico del torace, prescrisse una cura ricostituente. Ma l'inferma non migliorava: avvertiva anzi un notevole deperimento e un'astenia sempre più accentuata. La tosse non l'abbandonava: ad intervalli più o meno lunghi aveva piccole emottisi. Raramente dolori toracici; mai febbre.

Da un mese le condizioni sono peggiorate: la tosse ha assunto un carattere accessionale, spasmodico, impedendo quasi del tutto il sonno durante la notte; l'espettorazione è divenuta abbondante, muco-purulenta, intimamente commista a sangue, che in questi ultimi tempi è sempre stato presente nello espettorato. Inoltre l'inferma si affanna al minimo sforzo ed ha anche notato la comparsa di edemi periferici.

Fino al suo ingresso in quest'ospedale s'è mantenuta apirettica: talora ha sudorazione notturna. Anoressia; stato di marcata depressione. Alvo e minzione normali. L'anemia e il deperimento si sono accentuati.

Da ragazza ha sofferto di anemia. Nessun'altra malattia degna di nota. Non è stata contagiata di lue. Non tosse nè affezioni glandolari od ossee in passato. Prima dell'inizio dell'attuale malattia godeva ottima salute ed era in condizioni assai floride. Maritata da 12 anni, ha avuto 5 gravidanze e un aborto. Due figli morti in tenerissima età, uno per meningite, l'altro di broncopolmonite. L'ultimo figlio ha un anno e sta bene. Il marito è in buona salute. Una sorella è morta a nove anni di meningite. Amenorrea dall'ultimo parto.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali di nutrizione discrete. Sensorio integro. Decubito obbligato semiseduto. Costituzione scheletrica regolare. Masse muscolari ben sviluppate. Pannicolo adiposo piuttosto scarso. Cute bruna. Mucose roseo-pallide. Labbra cianotiche. Assenza di edemi. Piccolissimi gangli molle-elastici, mobili, indolenti, spostabili nelle regioni inguinali, ascellari e latero-cervicali. Pupille di media ampiezza, uguali, reagenti alla luce. Lingua umida, rosea, detersa. Nulla alle fauci. Polso uguale, ritmico, di media ampiezza e pressione, di frequenza un po' superiore alla norma (90 pulsazioni). Atti respiratori 26. Temperatura afebbrile.

Capo: nulla.

Collo: nulla.

Torace: ben conformato, ampio, simmetrico, con fosse sopra- e sottospinose, sopra- e sottoclavicolari debolmente e ugualmente pronunciate, angolo di Louis poco sporgente, angolo epigastrico retto, spazi intercostali bene evidenti, scapole non alate. L'espansione è uguale da ambo i lati. Non si riscontrano atrofie muscolari. Tipo respiratorio toraco-addominale, uguale, ritmico, superficiale, frequente. Frequenti colpi di tosse stizzosa, con scarsa espettorazione mucosa emorragica.

Polmoni. — Entrambi gli apici sono ad uguale altezza in corrispondenza della prominente e sono ugualmente ampi; i margini inferiori corrispondono posteriormente a livello dell'apofisi spinosa dell'undecima vertebra dorsale; le escursioni marginali respiratorie sono normali. Il fremito vocale tattile si trasmette bene su tutto l'ambito, senza speciali zone di rinforzo o di affievolimento. Il suono di percussione è ovunque chiaro polmonare. All'ascoltazione si ha su tutto l'ambito murmure vescicolare normale: questo in corrispondenza delle fosse sopraspinose non è accompagnato da nessun rumore accessorio; solo nella fossa sottoclavicolare sinistra si odono numerosi rantoli fini.

Cuore. — L'itto puntale non è visibile nè palpabile, ma si nota una pulsazione diffusa di tutta la regione precordiale. Non si palpano fremiti nè sfregamenti. Alla percussione, la punta corrisponde al 5° spazio intercostale sinistro sull'emiclaveare, la base al margine superiore della 3ª costa, il margine destro deborda un centimetro dalla marginale destra dello sterno. Nella sede della punta si odono i toni ben conservati ed un dolce rumore di soffio in primo tempo, udibile anche nel *centrum cordis*, più sensibile e prolungato sul distretto dell'arteria polmonare, il cui tono è debolmente rinforzato.

Vasi. — L'aria di ottusità dei grossi vasi non è aumentata. Assenza del rumore di trottola sulla giugulare interna destra. Le arterie periferiche sono normalmente elastiche.

Addome: di volume e conformazione normale, trattabilissimo, completamente indolente; non vi si riscontrano tumefazioni; assenza di versamento peritoneale.

Fegato: margine superiore (area di ottusità relativa) alla 6ª costa sull'emiclaveare; il margine inferiore trovasi un dito trasverso al disotto dell'arcata costale lungo il prolungamento dell'emiclaveare, e a metà distanza fra l'apice dell'apofisi emiforme e la cicatrice ombelicale sulla linea mediana. Superficie liscia, margine tagliente, consistenza lievemente aumentata, un po' di dolenzia alla pressione, mobilità respiratoria normale.

Milza: polo superiore all'8° spazio sull'ascellare media; il polo inferiore si palpa appena sotto l'arcata costale.

Genitali: da pluripara, sani.

Sistema nervoso: perfettamente in ordine.

Ricerche speciali.

Urine: quantità delle 24 ore cmc. 1200; peso specifico 1023 a 15° C.; reazione acida; albumina e zucchero assenti; sedimento negativo.

Esame dell'espettorato per il bacillo di Koch, più volte ripetuto, negativo.

Esame dell'espettorato per la ricerca di uncini e di scolici negativo.

Cutireazione negativa.

Esame radioscopico: diffusissima infiltrazione nodulare di ambedue i polmoni.

Radiografia del torace: conferma il reperto radioscopico; in entrambi i polmoni si vedono numerosissime ombre nodulari a margini netti, ingrandimento della sezione destra del cuore.

Esame del sangue: emazie 3.690.000; globuli bianchi 13.200; emoglobina 65; valore globulare 0,80. La conta differenziale dei leucociti dà: polinucleati neutrofili 72 %, polinucleati eosinofili 10 %; mononucleati grandi e piccoli 16 %; forme di passaggio 2 %.

Reazione di Wassermann negativa.

Reazione di Ghedini-Weinberg positiva completa.

Intradermoreazione alla Casoni negativa.

L'esame microscopico delle vescicole emesse con l'espettorato fa riconoscere nettamente la struttura lamellare della parete esterna; non lascia vedere nè vescicole proligere nè scolici aderenti allo strato germinativo.

Decorso morboso. — Il diario dei giorni trascorsi dall'inferma nell'ospedale, malgrado le premurose e molteplici cure tentate, fu piuttosto uniforme e oltremodo doloroso. Una tosse stizzosa e senza tregua, ribelle alla più energica terapia sedativa, impediva alla povera donna di riposare a sufficienza e di nutrirsi, la spossava, ne deprimeva profondamente il morale. La dispnea intensa obbligante al decubito semiseduto, l'indolenzimento di tutta la gabbia toracica e dell'addome indotto dall'incessante stimolo a tossire, l'impossibilità di compiere un sonno tranquillo e riparatore conferivano all'inferma un aspetto di continua, penosa, indicibile sofferenza, che traspariva chiaramente dai tratti del viso alterati e stanchi, dagli occhi velati dal pianto, dalla voce supplichevole e piena di tristezza.

Il 19 marzo i fatti umidi sottoclavicolari di sinistra erano completamente scomparsi. Furono prescritti del cloruro di calcio per arrestare l'emottisi e un lambitivo di morfina per sedare la tosse.

Il 23 il prof. Carducci, il cui acuto spirito indagatore penetra tanto profondamente nella ricerca del vero diagnostico, passando la visita, dopo l'esame clinico della malata, volle riguardare ancora una volta l'espettorato, già ripetutamente osservato nei giorni precedenti. E quella mattina nell'espettorato si trovò inopinatamente la chiave dell'oscuro morbo. Sospesa nel catarro vi era una vescicola sferica del colore della chiara d'uovo solidificata, grande quanto un'avellana, afflosciata su se stessa. I caratteri macroscopici di essa e il successivo esame microscopico fecero senz'altro riconoscere una cisti di echinococco.

Il 25 fu iniziata una cura a base di emetina (9 ctgr. al giorno in tre iniezioni).

Nei giorni successivi espulsione con la tosse di altre cisti.

Il 1° aprile la tosse si inasprì, comparve un dolore fortissimo alla base toracica destra, dove l'esame obbiettivo fece notare riduzione di suono, scomparsa dell' espansione inspiratoria, indebolimento del fremito vocale tattile, affievolimento del murmure vescicolare, sfregamenti.

Il 4 l'esame radioscopico del torace dimostrò la presenza di un versamento pleurico a destra e il rischiaramento centrale di alcuni noduli dovuto all'espettorazione dei relativi echinococchi.

Il 5 la zona di ottusità sulla base toracica destra era aumentata; quivi il murmure non era quasi più percepito. I disturbi funzionali erano persistenti e sempre più violenti. Si iniziarono delle inalazioni di etere, iniezioni di olio canforato, di arsenico e glicerofosfati; si diedero 20 gocce di adrenalina per bocca.

Nei giorni successivi si andarono progressivamente aggravando i sintomi d'insufficienza cardiaca. Comparvero edemi periferici che in breve divennero cospicui; la cianosi si fece più marcata, la dispnea più intensa, la tosse più stizzosa. Diminuì la quantità delle urine; il cuore si sfiancò maggiormente, i toni divennero fiochi, il polso si fece piccolo, molle, frequente; il fegato andò assumendo notevoli proporzioni. Si diede digitale, si praticarono iniezioni di caffeina.

Il 14 maggio erano già state espulse 18 vescicole.

Il 22, in piena asistolia, la malata fu presa improvvisamente da un forte accesso di tosse e da una crisi di dispnea con ortopnea e dopo pochi secondi si abbattè morta sui cuscini.

Reperto necroscopico.

All'apertura del torace i polmoni non si accasciano su sè stessi. Il cavo pleurico di destra è quasi completamente obliterato mediante una sinechia totale della pleura stessa; anche il lobo polmonare superiore sinistro è fissato alla parete costale da un tessuto connettivale resistente; l'inferiore invece ne è respinto da un modico versamnto di liquido citrino (idrotorace).

Entrambi i polmoni sono tempestati in modo pressochè uguale, da una grande quantità di cisti di echinococco, di grandezza variabile da una grossa avellana ad una noce, tutte vive (color chiara d'uovo coagulata), qualcuna appena con accenno a suppurazione del pericistio, nessuna in preda a degenerazione caseosa o grassosa e ad infiltrazione calcarea. Non solo nell'interno delle cisti non si notano vescicole figlie, ma neppure capsule proligere, per cui si tratta di forme cistiche sterili. Le piccole cavità lasciate dagli echinococchi non sono in preda a suppurazione, bensì in avanzata cicatrizzazione.

Nella cavità pericardica si rinviene abbondante liquido citrino.

Il cuore è aumentato di volume, a pareti flaccide, con ventricolo destro ipertrofico e notevolmente dilatato. Anche l'orecchietta destra è notevolmente dilatata, a pareti assottigliate, e fra i due punti di sbocco della cava superiore e della inferiore presenta una tumefazione grande quanto una piccola noce, in gran parte sporgente nella cavità atriale, erosa in superficie e prossima a rompersi nella cavità stessa. Si riconosce nettamente essere una cisti di echinococco.

Il fegato è notevolmente aumentato di volume, con capsula tesa, e vi si riscontrano intensi fatti di stasi (fegato a noce moscata). Non una cisti di echinococco.

Milza ugualmente da stasi, aumentata di volume, con capsula tesa, consistenza aumentata, superficie di sezione liscia, rosso-scura, trabecole ispessite.

Reni aumentati di volume, di colorito rosso-scuro.

Dati l'estrema rarità e lo straordinario interesse del reperto, i polmoni ed il cuore sono stati gelosamente custoditi dal prof. Marchiafava nel Museo di Anatomia patologica, privo finora di organi così profondamente alterati dall'echinococco.

Appena l'inferma capitò sotto la nostra osservazione, ci orientammo in un primo momento, senza però essere soddisfatti dell'indirizzo troppo generico, verso una lesione dei polmoni o del cuore: o una malattia dei polmoni da bacillo di Koch o una lesione cardiaca con sintomi di insufficienza. La tosse stizzosa e costante da sette mesi, l'espettorazione frequentemente emoptoica, l'affanno, i dolori toracici vaghi, il dimagramento, l'anemizzazione, i sudori notturni, l'anoressia, il reperto di rantoli su di un apice polmonare, la morte per meningite di un collaterale e di un discendente, deponevano per un fatto specifico cronico dei polmoni. L'ortopnea, la cianosi, l'aumento dei diametri cardiaci, specie della sezione destra, con soffio sistolico e rinforzo del secondo tono polmonare, l'ingorgo del fegato, gli edemi periferici dei giorni precedenti, facevano piuttosto pensare ad un'insufficienza del miocardio.

Contro l'ipotesi di un processo kochiano dei polmoni erano lo stato generale relativamente buono, la mancanza assoluta di febbre, il contrasto stridente, inconciliabile fra la gravità e la ricchezza dei sintomi funzionali e la assenza quasi assoluta di segni stetoscopici: dico quasi assoluta perchè i fini rantoli, evidentemente da congestione, della fossa sottoclavicolare sinistra, dopo 36 ore erano completamente scomparsi. Un torace ben conformato, simmetrico in ogni sua parte, senza atrofie muscolari, con movimento respiratorio della sommità normale e uguale da ambo i lati, con fremito vocale tattile trasmesso su tutto l'ambito polmonare senza speciali zone di indebolimento o di rinforzo, con regolare estensione ed espansione inspiratoria degli apici, con suono ovunque chiaro polmonare, con murmure vescicolare perfettamente normale senza rumori accessori, mal si adattava al concetto che fosse ospite di bacilli tubercolari. Si aggiunga che la cutireazione fu negativa e che l'esame microscopico, più volte ripetuto, dell'espettorato rilevò la presenza di una flora batterica banale e, anche dopo arricchimento con antiformina, non fu possibile trovare il bacillo di Koch. La tubercolosi miliare poteva spiegare la tosse stizzosa, la cianosi, la dispnea, la scarsezza di segni stetoscopici, ma la mancanza di sintomi di un vero processo infettivo, l'assenza di febbre, il decorso eminentemente cronico del male, il non rinvenire fatti di bronchite nè localizzazioni in altri organi (tubercoli sulla coroide), la cianosi non molto marcata, l'espettorato quasi costantemente emorragico, facevano facilmente scartare tale sospetto patogenetico della sindrome morbosa. Sulla possibilità di embolie polmonari a ripetizione e consecutivi infarti emorragici il pensiero posò soltanto a volo d'uccello.

L'attenzione, fissata in modo particolare sul mediastino, alla ricerca di adeniti, di infiltrazioni flogistiche croniche ilari, di tumori in senso lato, come aneurismi, adenopatie maligne, adenie, neoplasmi del timo, ecc., con una costante e assoluta negatività di reperto, non portò nessun lume per rischiarare la diagnosi. Si sa che il dolore, la dispnea, la tosse, l'espettorazione con escreato mucoso, muco-purulento, qualche volta striato di sangue, sono fra i più costanti segni funzionali dei tumori toracici e che la compressione da parte di essi del cuore e specialmente delle orecchiette è causa di fenomeni di asistolia. Mancavano però completamente nel nostro caso i segni fisici che po-

tessero avvalorare tale sospetto diagnostico: nulla si palpava infossando il dito nel giugulo, la percussione sul manubrio dello sterno dava un suono molto chiaro, ascoltando con lo stetoscopio su di esso si sentiva il normale murmure vescicolare non sostituito in alcun punto da soffio laringo-tracheale. Ora, per poco che si determini lo sviluppo di qualche tumore dietro il manubrio dello sterno, la prima cosa che si nota è la scomparsa del suono chiaro su di esso e l'apparizione invece di una ottusità in detta regione, la quale nel nostro caso avrebbe dovuto essere cospicua a giudicare dai gravi fatti di compressione nel piccolo circolo e dal forte risentimento cardiaco. Nell'assenza di ogni segno fisico da parte del parenchima polmonare, delle pleure e delle glandole toraciche interne ed esterne, il quesito di una massa neoplastica (cancro, sarcoma) racchiusa nel polmone stesso non poteva essere assolutamente sostenuto.

Nè si mancò di pensare alla possibilità di una cisti di echinococco. Si sa che il verme vescicolare, finchè è piccolo e resta profondamente situato, non si annunzia che con una sintomatologia frustra, unicamente funzionale.

Il segno iniziale più costante è la tosse stizzosa e secca, intermittente o costante, che ha per origine l'irritazione delle branche nervose inspiratorie. Essa presenta i caratteri della tosse polmonare, breve, interrotta da scosse come accade all'inizio della bacillosi; la sua persistenza produce l'irritazione meccanica dei bronchi, per cui le succede progressivamente una tosse bronchiale espiratoria, prolungata e rumorosa.

Nel medesimo tempo compare l'espettorazione: l'escreato ordinariamente è mucoso, attaccaticcio, qualche volta muco-purulento, nel qual caso, persistendo abbondante e al di là degli altri segni bronchitici, deve far temere la infezione perivescicolare. L'esame microscopico di esso rivela solamente la presenza di una flora microbica banale e nessuna traccia del parassita.

Molto frequenti e più importanti sono le emottisi, che possono essere precoci o tardive, d'intensità varia, dalla semplice striatura sanguigna degli sputi mucosi all'emissione a piena bocca di grande quantità di sangue puro. In ogni caso esso è recente e rutilante. L'espettorazione emoptoica persistente e ripetuta, ribelle ad ogni trattamento, costituisce un eccellente segno di cisti di echinococco. Finsen dice che in Islanda si può fondare quasi con sicurezza la diagnosi di cisti di echinococco polmonare sulla presenza di sangue nell'escreato.

Si è attribuito in ogni tempo un valore sintomatologico di primo ordine all'orticaria; ma bisogna notare che questo sintoma non è nè costante nè patognomonico. È eccezionale, infatti, che l'orticaria compaia durante l'integrità della vescicola idatidea. Se si produce la rottura, ed è generalmente l'espettorazione che ne fa fede, l'eruzione orticata può generalizzarsi *d'emblée* in qualche ora, come pure restare localizzata al torace o anche alla faccia con edema.

Il dolore o manca o è moderato, ridotto ad una semplice sensazione di pesantezza molto vagamente localizzata; può simulare un dolore puntorio pleuritico o una nevralgia intercostale.

La dispnea, che Héarn e Davaine consideravano come costante, manca in realtà in molti casi, almeno in principio, e quando esiste la sua intensità è assai variabile. Non è certamente questione di ortopnea, ma l'affanno dei malati è comparabile a quello delle cloro-anemiche, manifestantesi in occasione di uno sforzo, di una corsa, che non lo provocherebbero in condizioni normali (Escudero).

Ora, se la tosse, l'escreato mucoso, le emottisi non differivano in nulla da quelli che si osservano nella cisti idatidea, la dispnea viva, la cianosi, la insufficienza cardiaca, nell'assenza di ogni sintoma obbiettivo polmonare e quindi nella presunzione che la cisti dovesse essere centrale e molto piccola, non potevano assolutamente trovare l'adeguata spiegazione genetica in un processo iniziale e ancora scarso d'importanza.

Si tornò allora al cuore. Si sa che la lesione dispnoizzante ed emoptoizzante per eccellenza è la stenosi mitralica, ma di questa mancavano completamente i sintomi. Il soffio sistolico, il lieve rinforzo del secondo tono sul distretto di ascoltazione della polmonare, il debordamento del margine destro del cuore dalla marginale destra dello sterno, potevano far sospettare un'insufficienza della valvola mitrale; ma la dolcezza del soffio, il non propagarsi alla ascella, il sentirsi più forte sul distretto della polmonare, la mancanza di dilatazione e d'ipertrofia dell'orecchietta e del ventricolo di sinistra, facevano piuttosto pensare che detti sintomi fossero esclusivamente legati ad una debolezza del miocardio e che la causa di questa debolezza dovesse essere extracardiaca. Il fatto della dilatazione (debordamento a destra) e dell'ipertrofia (rinforzo del secondo tono sulla polmonare) del ventricolo destro senza lesioni valvolari della sezione sinistra; d'altro lato la cianosi e la dispnea, sproporzionate al grado d'insufficienza cardiaca, la tosse stizzosa con espettorazione muco-purulento-emorragica, senza essere legati a veri fatti di stasi polmonare, portavano ad ammettere che l'insufficienza miocardica dovesse avere la sua causa nel piccolo circolo, che cioè il nucleo di tutta la fenomenologia morbosa dovesse ricercarsi attraverso la circolazione polmonare. Aggiungo subito che il pericardio si mostrò clinicamente indenne da ogni lesione: nè sfregamenti nè sintomi rivelatori di un versamento o di un neoplasma.

E così si ricadde nel circolo vizioso, senza speranza che la clinica, almeno per il momento e con i dati di fatto rilevati, potesse far uscire da sola, senza il concorso del laboratorio e della radiologia, dalla difficoltà diagnostica della malattia.

Ai raggi Roentgen fu chiesto il primo aiuto, e il reperto fu quanto mai sorprendente e meraviglioso. Il parenchima chiaro di entrambi i polmoni era tempestato, dagli apici alle basi, di ombre intense, circolari, rotonde od ovali, a limiti netti, di grandezza variabile da un'avellana ad una piccola noce, nettamente spiccanti per la loro opacità franca ed uniforme sul fondo chiaro polmonare. Apici perfettamente trasparenti ai raggi nei punti liberi dalle dette ombre; spazi complementari pleurici perfettamente liberi; movimenti diaframmatici un po' pigri. Non si videro ombre ilari, rotonde o policicliche, da far pensare a glandole peritracheo-bronchiali. Ombra cardiaca ingrandita, specie

nella sezione destra; non è visibile la curva dell'orecchietta sinistra nè questa risulta ingrandita guardata in proiezione obliqua.

Se con tale inatteso reperto cadeva ogni dubbio sulla diagnosi di sede della malattia, la natura di questa non appariva ancora completamente rischiarata. A quale morbo si doveva riportare l'insolito reperto radiologico, di difficile interpretazione anche per il primario radiologo? Tubercolosi nodulare, nódi cancerosi metastatici, cisti multiple di echinococco furono le possibilità morbose che al primo momento ci si pararono alla mente. Se avessimo trovato uno stato generale scadente ed un organo (tiroide, mammelle, stomaco, utero, ecc.) per poco alterato da sospettare in esso allogata la massa neoplastica primitiva, non avremmo menomamente esitato a riconoscere nel reperto radiologico una forma classica di carcinosi metastatica, tanto esso ci sembrava tipico per una tale lesione.

Mentre ci accingevamo ad approfondire ed intensificare gli studi, specie la parte di laboratorio, la malata, precorrendo le nostre ricerche, quasi per trarci fuori dall'assillante e oscuro problema diagnostico, dopo quattro giorni di degenza nell'ospedale, emise sotto un violento colpo di tosse insieme con l'escreato una vescicola bianca, che si riconobbe subito essere una cisti di echinococco. E così la diagnosi, che sicuramente ci sarebbe stata rivelata dalle ricerche di laboratorio e dallo studio delle reazioni biologiche, in un momento si rischiarò di una viva luce. Le numerose ombre oscure che si vedevano disseminate nel parenchima di entrambi i polmoni altro non erano se non altrettante cisti di echinococco, e alla loro grande molteplicità, sebbene ancora piccole, si dovevano riferire i gravi disturbi funzionali e il forte risentimento cardiaco. Vi era stato il sintoma patognomonico per eccellenza, l'espettorazione della cisti, e perciò la diagnosi andava formulata con assoluta certezza. Se è vero che la radioscopia e la radiografia sono un mezzo preziosissimo, talora assolutamente dimostrativo di una cisti polmonare, in quanto che rivelano la presenza di un'ombra circolare e regolare, ovale o rotonda, a contorni tracciati col compasso secondo l'espressione classica, ad opacità franca ed uniforme che risalta in modo spiccato sul fondo chiaro polmonare; nel nostro caso lo straordinario numero di ombre, quale non si è abituati a veder mai, aveva portato un po' lontano il nostro pensiero.

L'esame morfologico del sangue ci avrebbe sicuramente messi sulla retta via: la spiccata eosinofilia (10 %) non avrebbe potuto non attirare in modo particolare la nostra attenzione. È nota infatti la grande importanza di questo sintoma di Memmi. Mentre il sangue normale di un adulto contiene in media 1-2-4 % (Pappenheim) di leucociti polinucleati eosinofili, nell'echinococco la percentuale aumenta notevolmente: da 7-18 % (Memmi) ad un massimo di 68,3 % (Palazzo).

È da ricordare però che questo segno non è nè costante nè patognomonico per la tenia echinococco. Su 114 casi di cui Lagos-Garcia ha pubblicato l'analisi questo sintoma fu positivo nel 67 % dei casi; secondo Barling e Welsh esso è evidente nel 50 % dei casi, manca completamente nel 35 %. Il valore diagnostico di un reperto positivo non è sminuito dal fatto che osserviamo eosi-

nofilia anche in diverse specie di vermi (distoma, oxyuris, anchilostoma, lombrici, trichina, filaria, bilharzia, ecc.), nell'asma bronchiale, in alcune malattie del sangue (anemia, clorosi, leucemia mieloide), in diverse malattie cutanee, nella sporotricosi, nella convalescenza di molte malattie infettive, in alcune intossicazioni (benzina), fisiologicamente nei bambini, nell'adenoma della prostata (Legueu e Morel). È evidente che questa eosinofilia deve scomparire dopo la rottura della cisti, vale a dire dopo la morte o l'espulsione del parassita. Se si mantiene più a lungo di alcune settimane si deve ammettere, quando altre cause non la spieghino, che non tutti i parassiti siano stati eliminati. Se vi ha suppurazione si può constatare la polinucleosi neutrofila.

Il principio della deviazione del complemento di Bordet e Gengou ha trovato un'applicazione importantissima nell'echinococcosi, più grande che nella sifilide, per opera del nostro Ghedini (1906) e, più tardi, di Weinberg, il quale, sostituendo all'antigene umano, usato dal Ghedini, il liquido idatideo di pecora, elevò a portata veramente pratica questa reazione. In Argentina Ymaz Appathie e Lorentz attribuiscono ad essa un valore assoluto e concludono che la presenza di anticorpi conferma o provoca una diagnosi di cisti idatidea e che l'assenza la esclude.

Da noi Zapelloni, nell'Istituto di Patologia chirurgica allora diretto dal prof. Alessandri, in seguito a numerose esperienze, è venuto alle medesime conclusioni. In Francia i risultati di questa reazione sono considerati in modo meno assoluto: positiva, essa è un prezioso punto di appoggio per la diagnosi, allorchè si sospetta l'idatidosi. Il suo valore è stato da alcuni contestato, perchè si sarebbe osservata in un certo numero di casi in cui non si trattava di cisti di echinococco (cancro dello stomaco, sarcoma del rene, ecc.); ma questi sono così rari che il valore della reazione permane di somma importanza. D'altra parte si sono segnalati dei casi in cui la reazione era negativa malgrado la presenza di una cisti idatidea, constatata da un intervento; e si è prodotto questo fatto curioso che la reazione, negativa prima dell'operazione, è divenuta positiva dopo. È dunque probabile che in questi casi non vi siano avuti anticorpi, perchè il parassita, cioè l'antigene idatideo, era troppo completamente isolato, dalla sua membrana, dall'insieme dell'organismo. Ma l'assorbimento da parte dei tessuti di qualche goccia di liquido nel corso dell'intervento bastò a provocare la formazione di anticorpi e a fare scomparire quest'apparente anomalia (Laubry e Parvu). Checchè ne sia, ciò che praticamente ci interessa è che le cause di errore non sorpassano il 2-3 % dei casi. Quanto agli operati, s'è constatato che la reazione diviene in essi negativa generalmente dopo qualche settimana; persistendo positiva, si deve pensare a una pluralità di cisti. In caso di suppurazione, Weinberg, da un esame dei suoi casi e di quelli di Appathie, Lorentz, Marañon, Meyer, De Gaetano, Putzu ha potuto assodare che gli anticorpi devianti il complemento si trovavano ugualmente in circolo e davano reazioni positive tutte le volte che la suppurazione della cisti era avvenuta tardivamente, a cisti ben sviluppata, mentre non li ha trovati mai tutte le volte che la suppurazione della cisti si verificava allo stadio iniziale del suo sviluppo.

Nelle cisti di echinococco sono state pure studiate due altre reazioni: la precipito-reazione (Gherardini, Joest: 1906; Fleig e Lisbonne: 1907; Welsh e Chapmann), consistente nella precipitazione del siero del soggetto da esaminare a contatto del liquido di cisti idatidea umana; e l'anafilassi attiva e passiva, che, in forma di cuti- e oftalmoreazione, fallì nelle mani di Puntoni (1910), dette risultati incerti in forma di intradermoreazione a Boidin e Laroche, fu positiva nell'87,5 % dei casi in forma di intradermoreazione nelle mani di Casoni. Nella nostra inferma questa reazione fu negativa; fu positiva la Ghedini-Weinberg.

La reazione meiostagminica dell'Ascoli, secondo l'autore e la sua scuola, dovrebbe costituire un sussidio pregevole alla clinica nella diagnosi di echinococcosi.

Le difficoltà diagnostiche talora insormontabili col semplice esame clinico del malato, come nel nostro caso; il criterio astensionistico che, per paura dei fenomeni anafilattici così frequentemente mortali, ha sempre prevalso nei riguardi della puntura esplorativa, spiegano in parte il fiorire di queste ricerche collaterali, dirette a svelare speciali anticorpi applicando i metodi biologici diretti. La regola di Fränkel che ci sono soltanto due segni sicuri dell'echinococco polmonare, la comparsa cioè di cisti nell'espettorato e la particolare qualità del liquido ottenuto con la puntura esplorativa, oggi non vale più completamente, in quanto che abbiamo imparato a conoscere nella radiografia, nell'esame morfologico e serologico del sangue dei metodi che spesso permettono di formulare la diagnosi con assoluta certezza. La più grande difficoltà, in presenza di una idatide del polmone, è di pensarci: una volta messi sulla buona via, le numerose ricerche complementari diagnostiche varranno sicuramente a far luce sulla reale natura del male. Vi si penserà di preferenza allorchè, con stato generale buono, senza segni all'ascoltazione, senza bacilli di Koch nell'escreato, un soggetto comincia a tossire, ad avere espettorazione mucosa ed emottisi, dolori tenaci a tipo intercostale, reazioni pleuriche febbrili e dolorose recidivanti. Si penserà alla forma multipla quando, sempre in buone condizioni generali e nell'assenza di segni stetoscopici, la tosse è oltremodo stizzosa, l'escreato mucoso o muco-purulento quasi costantemente tinto di sangue, il respiro dispnoico, corto, interrotto, quasi impossibile, il colorito delle mucose cianotico, il ventricolo destro ipertrofico e dilatato per ostacolo alla progressione del sangue nel piccolo circolo. Il cospicuo sviluppo di cisti nel parenchima polmonare stimola in più punti le terminazioni periferiche centripete del vago, donde l'incessante stimolo a tossire, che porta a sua volta all'irritazione meccanica dei bronchi, donde l'espettorazione mucosa; riduce la superficie respiratoria sia per distruzione del parenchima nei punti in cui sono annidate le cisti, sia per progressivo addensamento del parenchima, respinto eccentricamente dall'accrescimento dell'idatide, il quale s'infiltra nello stesso tempo di elementi connettivali, sia per compressione e successiva obliterazione per la proliferazione fibrosa dei bronchi di piccolo calibro: di qui la dispnea; determina la compressione da parte dei parassiti dei vasi sanguigni, donde aumento di pressione nel piccolo circolo con dilatazione e ipertrofia del ven-

tricolo destro; provoca diffuse pleuriti fibrinose reattive, che portano alle sinfisi pleuriche interlobari, costali, diaframmatiche, donde maggiore riduzione della superficie respiratoria per impedita normale espansione dei polmoni e maggiori ostacoli alla progressione del sangue nel piccolo circolo per deficiente aspirazione nella fase inspiratoria, cause di tosse, di dolori toracici, di dispnea e di cianosi. E poichè intorno alle cisti esistono delle corone vascolari di neoformazione (Escudero), le quali si muovono sotto l'azione della tosse e facilmente si lacerano quando questa è stizzosa, si spiegano le facili emottisi, tanto più costanti e abbondanti quanto più numerose sono le cisti e quindi multiple le sorgenti emorragiche. Mentre i bronchi di piccolo calibro si lasciano respingere, i grossi e i medî, più resistenti, subiscono un processo di usura da parte delle viscicole: qualche volta sezionati francamente, o tagliati a ugnatura, o fenestrati lateralmente, essi imboccano così nello spazio virtuale perivescicolare, trasmettendo direttamente ai parassiti le variazioni di pressione dell'aria respiratoria e i germi venuti dall'esterno. Poichè le idatidi del polmone, contrariamente a quelle del fegato, hanno una parete molto sottile e quindi abbastanza fragile, più o meno tardivamente, quando le cisti sono multiple, capita un momento in cui la rottura di qualcuna deve prodursi per effetto delle variazioni di pressione dell'aria respiratoria, delle scosse, della tosse o di traumatismi. Le cisti si apriranno allora o nei bronchi o nella cavità pleurica o contemporaneamente nella cavità pleurica e nelle vie respiratorie, eccezionalmente negli organi vicini toracici e addominali (pericardio, esofago, intestino, peritoneo, ecc.).

Ben diciotto cisti furono espettorate dalla nostra inferma durante il breve periodo di degenza nell'ospedale e non è improbabile che molte altre siano state espulse in antecedenza senza che la malata se ne accorgesse, poichè la loro rottura nei bronchi non si accompagnò mai a disturbi speciali. Mentre la perforazione nelle vie aeree si inizia di regola con un forte stimolo a tossire, con dispnea, cui segue la grande vomica idatidea polmonare, con sintomi anafilattici qualche volta gravi, come sensazione atroce di asfissia, angoscia viva, cianosi, stato sincopale, shock, vomiti porracei, qualche volta fenomeni convulsivi, nella nostra malata non si ebbero mai neppure quelli che fra gli accidenti sono i più comuni e i più benigni, come l'orticaria e l'edema della faccia. Gli esami radioscopici, dall'evidente rischiaramento centrale delle ombre, ci fecero vedere i punti donde le cisti s'erano staccate. Il decorso costantemente apirettico, l'espettorazione quasi mai o scarsissimamente purulenta ci fecero escludere la complicazione più comune e temibile, l'infezione cioè delle caverne idatidee; il reperto necroscopico confermò essersi trattato sempre di vere vomiche curative, grazie all'elasticità del parenchima polmonare, che, espandendosi, aboliva i vuoti e ne favoriva la rapida cicatrizzazione. Ciò concorda con quanto afferma Lepicard, il quale, riprendendo in esame le statistiche antiche e raccogliendo nuovi fatti precisi, arriva a concludere, contrariamente ai dati classici, che la vomica idatidea è seguita da guarigione nell'80 % circa dei casi. Ma allorchè le tasche sono vaste, insufficientemente drenate dai bronchi di piccolo calibro, si può assistere all'evoluzione di una vera

tisi idatidea, di cui parlava Dieulafoy: la febbre affetta il tipo etico, l'emaciazione diviene estrema, si hanno sudori notturni, la tosse tenace e l'espettorazione purulenta si prolungano fino alla morte. Nella nostra malata non accadde neppure l'infezione del pericistio e del parenchima circostante, che qualche volta si ha a cisti intatta per il fatto che il bronco è eroso e il pericistio, comunicando liberamente con le vie respiratorie, s'infetta dei germi che vi capitano, determinandosi così o una pneumonite atipica o una broncopolmonite grave.

Nessuna cisti si ruppe nel cavo pleurico e tanto meno in altri organi. Ciò conferma quanto hanno sostenuto Lehmann, Troquard ed altri, che cioè la rottura secondaria dell'idatide nella cavità pleurica sia un accidente molto meno frequente di quello che si potrebbe supporre. Non passa mai inavvertita dal malato, rilevata generalmente da un dolore vivo come colpo di pugnale e dando luogo rapidamente a un pio-pneumotorace molto ostinato. Mentre nella cisti unica le sinfisi pleuriche di vicinanza, sinfisi interlobare, sinfisi diaframmatica sopratutto, si osservano nelle cisti antiche, particolarmente in quelle suppurate *juxta-pleuriche*, e, secondo Escudero, non esisterebbe nella grande maggioranza dei casi che un po' di opacamento e d'ispessimento dei foglietti pleurici; nel nostro caso le numerose cisti corticali provocarono estese ed intense reazioni, con essudato fibrinoso abbondante, notevole ispessimento dei foglietti, precoce e diffusa saldatura di essi fino all'abolizione quasi totale di entrambe le cavità. Questa reazione direi quasi di protezione dell'organismo lascia supporre che la perforazione nel cavo pleurico, quando si hanno numerose cisti corticali, sia un accidente molto raro, se non addirittura impossibile.

Non è stato dimostrato in clinica che lo sviluppo dell'idatide abbia provocato versamento sieroso di vicinanza. Se Dieulafoy aveva ammesso la possibilità di pleurite con versamento come manifestazione primitiva dell'idatide, gli si fa l'appunto che in nessuno dei tre casi da lui citati la puntura esplorativa era stata praticata; ed Escudero, di cui l'esperienza clinica è tanto vasta, non s'è trovato che costantemente in presenza di reazioni pleuriche secche. Nella nostra inferma abbiamo visto come, ad un dato momento del decorso morboso, si presentasse dolore alla base toracica destra con ottusità, scomparsa del fremito vocale tattile, ottusità vertebrale, triangolo paravertebrale opposto di Grocco, affievolimento del murmure vescicolare: s'era formato un versamento, non accertato con la puntura, ma molto chiaro clinicamente e controllato con l'esame radioscopico.

Dal punto di vista patogenetico, mi sembra che l'origine digestiva delle miriadi di cisti localizzate esclusivamente nei polmoni, con fegato completamente indenne, non si possa assolutamente sostenere. Si potrebbe pensare che un embrione esacanto, risalendo per la porta, superando le fini diramazioni capillari del fegato, si sia fissato nel cuore destro o giù di lì dando luogo ad una vescicola fertile, che poi, rompendosi, per mezzo dei vasi polmonari abbia avuto i suoi scolici disseminati in quest'organo. Più probabile è invece che numerose oncosfere abbiano invaso contemporaneamente l'organismo, raggiungendo il polmone attraverso una delle vie suricordate, che non sia quella digestiva, o meglio sotto il dominio della porta.

Mai uncini nè scolici furono trovati ai ripetuti esami dell'escreato, nè si rinvennero vescicole proligere all'esame microscopico di numerose cisti prelevate all'atto necroscopico, per cui non è improbabile che tutte le cisti fossero sterili. Quelle che capitarono sotto il tagliente all'esame dei polmoni erano tutte vive, in quanto che avevano il niveo colore dell'albume d'uovo coagulato e il liquido non conteneva albumina.

Il decorso morboso fu quanto mai doloroso, con aggravamento progressivo, e fatalmente seguìto dall'esito letale in breve volgere di tempo, senza che alla povera donna si potessero recare altri soccorsi all'infuori dei palliativi. L'ortopnea, legata e alle gravi lesioni pleuro-polmonari e all'insufficienza cardiaca progressiva, raggiunse un grado estremo in un colla tosse, la cianosi, i dolori toracici, l'insonnia, l'anoressia, i disturbi dispeptici, la depressione psichica. E la vita si chiuse improvvisamente, fra gravi fatti di asistolia, durante un violento accesso di tosse, non in conseguenza di qualche vomica o di qualche embolia cistica in un grosso vaso polmonare, ma per effetto stesso dell'estremo indebolimento del muscolo cardiaco.

Dall'inizio dei primi fastidi all'*obitus* decorsero nove mesi soltanto. È ammesso generalmente che fra la data di fissazione dell'embrione esacanto nei polmoni e le prime manifestazioni sintomatiche trascorre un *minimum* di un anno e mezzo o due anni (Leuckardt, Escudero). Poichè i primi fastidi di regola non insorgono prima che la cisti abbia raggiunto almeno le dimensioni di una noce; poichè nella nostra inferma all'autopsia non si trovarono cisti più grandi di una noce, si comprende come tale periodo, quando le cisti sono multiple, debba essere molto più breve, per modo che a poco più di un anno, secondo me, si deve riportare la durata complessiva della malattia; durata che gareggia, malgrado la evoluzione benigna della cisti in sè, con quella dei tumori *mali ominis.*

Nella cura il primo posto fu dato ai farmaci sedativi della tosse (pozione bromo-morfinata, eroina). Nell'impossibilità di aggredire chirurgicamente le cisti, furono provate cure mediche, senza la benchè minima speranza di riuscire nell'intento, ma a solo scopo morale, *ut aliquid fieri videatur.* Come decongestiva polmonare, eupnoica, antiemoptoica, espettorante fu somministrata per più giorni e ad alte dosi l'emetina: nè si lasciò intentata la cura proposta dal Marconnet, delle inalazioni di etere. Alla digitale, alla caffeina, alla canfora fu affidato il compito di sostenere il miocardio indebolito.

Un'ultima breve considerazione sul reperto fortuito d'autopsia di una cisti sita nella parete dell'atrio destro, fra lo sbocco delle due cave, decorsa silenziosamente dal punto di vista clinico. La parete auricolare era talmente assottigliata da far temere da un momento all'altro la rottura del cuore; d'altra parte, essendo già iniziato un processo di usura della parte della cisti sporgente nella cavità atriale, alla sua perforazione, ove l'esito letale non fosse avvenuto prima per asistolia, poteva succedere una grave embolia polmonare rapidamente mortale; inoltre, benchè situata nel punto in cui incontriamo il primo nucleo di sostanza embrionaria del tubo cardiaco primitivo — nodo di Keith

e Flach —, lo stimolo delle contrazioni cardiache non aveva subìto alcuna alterazione, come si poteva desumere dalla nessuna alterazione del ritmo, segno che non era avvenuta alcuna interruzione delle fibre costitutive del fascio primitivo del cuore.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di echinococcosi multipla dei polmoni, il quale, per il numero straordinario di cisti, mai visto finora, ha dato luogo ad un quadro morboso che non ha nulla a che fare con quello della cisti unica e che merita di essere individuato dal punto di vista clinico, anatomo-patologico e terapeutico.

La diagnosi, al lume della sola clinica, presentò delle difficoltà veramente eccezionali. Se la tosse stizzosa e ostinata, lo scarso escreato siero-mucoso, le pressochè costanti lievi emottisi, la dispnea, potevano far orientare, nell'assenza del bacillo di Koch nell'espettorato, di segni apicali all'esame del torace, di alterazione delle condizioni generali di nutrizione, di febbre, verso l'echinococcosi polmonare; per questa, data la piccolezza delle cisti, mancava ogni punto d'appoggio percussorio e stetoscopico nel torace, essendo completamente negativo l'esame fisico di esso. D'altra parte la sovrapposizione ai tenaci disturbi funzionali respiratori di segni d'insufficienza cardiaca, come affanno, cianosi, edemi malleolari, ingorgo del fegato, dilatazione del cuore con soffio sistolico, rese ancora più difficile l'orientamento diagnostico.

L'esame radioscopico rivelò la presenza di numerosissime ombre rotondeggianti, a contorni netti, della grandezza di ciliege o poco più, che spiccavano per la loro opacità franca ed uniforme sul parenchima polmonare chiaro; nulla a carico degli apici e del mediastino; ombra cardiaca ingrandita, specie nella sezione destra. L'interpretazione di tali ombre che tempestavano dagli apici alle basi in modo pressochè uguale entrambi i polmoni fu difficile e fece emettere delle ipotesi varie, ma senza sicurezza che rispondessero a verità.

L'espettorazione, durante un accesso di tosse, di una vescicola idatidea — evenienza che molto probabilmente ricorre spesso nell'echinococcosi multipla — rischiarò senz'altro la diagnosi, precorrendo le ulteriori prestabilite ricerche. L'esame del sangue diede lieve leucocitosi e spiccata eosinofilia (10 %). La reazione di Ghedini-Weinberg fu positiva; la intradermoreazione alla Casoni negativa. Mai uncini nè scolici si rinvennero ai numerosi esami microscopici dell'escreato.

Ben diciotto vescicole furono espettorate, ciascuna separatamente, durante la breve degenza dell'inferma nell'ospedale. Nessuna si ruppe nella pleura o in altro organo vicino. Mai si manifestarono fenomeni anafilattici, neppure i più lievi e frequenti, come l'orticaria e l'edema della faccia. Mai segni di flogosi delle caverne ospisti delle cisti espettorate, sibbene la loro rapida cicatrizzazione. Come complicazione di un certo rilievo una pleurite essudativa; complicazione molto rara ad osservarsi, ammessa da Dieulafoy, negata recentemente da Escudero.

I sintomi di debolezza del miocardio e d'insufficiente ematosi andarono man mano accentuandosi e la vita si spense in piena asistolia. La terapia trovò nei farmaci (emetina, inalazioni di etere, sedativi della tosse, digitale, ecc.) semplicemente dei palliativi.

La durata complessiva della malattia, dall'infestazione da parte dei parassiti all'esito letale, si computa approssimativamente a poco più di un anno.

In quanto alla patogenesi si può pensare o che numerose oncosfere abbiano invaso contemporaneamente l'organismo, raggiungendo i polmoni non per le radici della porta ma per una delle altre vie note, o che un unico embrione esacanto, sfuggito ai capillari epatici, si sia fissato nel cuore destro o giù di lì e poi, rompendosi la relativa cisti, gli scolici si siano riversati e fissati nei polmoni.

All'autopsia si trovarono numerosissime idatidi annidate nei polmoni, tutte vive, tutte sterili, di grandezza variabile da una ciliegia ad una noce; i foglietti pleurici quasi totalmente saldati fra loro; il cuore dilatato, specie nella sezione destra; gli organi da stasi. Nessuna cisti nel fegato o in altri visceri, eccetto che nel cuore, ove, fra il tratto di sbocco delle due cave, si rinvenne una cisti grande quanto una noce, decorsa silenziosa dal punto di vista clinico.

1° novembre 1921.

BIBLIOGRAFIA.

TROUSSEAU. *Cliniques*, 1873, t. I.

HÉARN. *Kystes hydatiques du poumon et de la plèvre*. Th. de Paris, 1875.

BEZOU. *Etude sur les Kystes hydatiques du poumon*. Th. de Paris, 1892-1893.

PASQUIER. *Diagnostic et traitement chirurgical des Kystes hydatiques du poumon*. Th. de Paris, 1898-1899.

DIEULAFOY. *Cliniques médicales des l'Hôtel-Dieu*. Paris, 1903, 16ª lezione.

ID. *Manuel de pathologie interne*, vol. I.

DÉVÉ. *Ensemencement intratrachéal de sable échinococcique. Échinococcose secondaire du poumon d'origine bronchique*. Comptes rendus de la Société de biologie, 16 luglio 1904, vol. LVII, pag. 136. — *Échinococcose primitive expérimentale*. Soc. de biol., 1907, 1908, 1911.

ALBERTIN et BARJON. *Kyste hydatique double du poumon droit, pneumotomia, guérison*. Lyon chir., 1910.

TUFFIER et MARTIN. *Kystes hydatiques du poumon*. Revue de chir., 1910.

ESCUDERO. *Kystes hydatiques du poumon*. Steinheil, Paris, 1912.

LEPICARD. *La vomique hydatique pulmonaire. Sa valeur curative*. Th. de Paris, 1912.

BOURRAT. *Les Kystes hydatiques du poumon*. Gazette des Hôpitaux, n. 60, 11 ottobre 1919.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXIX Roma, 1° Aprile 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. Istituto di Patologia medica
del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze

Studii sull'Asma Bronchiale
con particolare riguardo all'Asma Anafilattico.

Prof. Cesare Frugoni, direttore incaricato.

Le moderne indagini in tema di Asma bronchiale e la dottrina patogenetica anafilattica che — per talune forme almeno — vien prospettata, hanno per così dire preso le mosse dalle nuove nozioni acquisite intorno all'Asma da fieno. Asma da fieno che in quanto esso pure accessionalmente si manifesta con analoghi e particolari fenomeni spastici, secretori, vasomotori e cellulari (eosinofilia, ecc.) e in quanto può gradualmente passare dalle più lievi e circoscritte manifestazioni oculo-nasali all'asma bronchiale il più tipico e conclamato e con questo nei più intimi e diversi modi intrecciarsi od alternarsi, deve essere considerato come corrispondente, o per lo meno affine all'asma bronchiale « *sensu strictiori* ».

A quali risultati abbiano in argomento portate le sistematiche e interessanti indagini della scuola americana in particolar modo, non starò a ridire, rimandando a quanto in altre occasioni ho dettagliatamente esposto (1) (2), onde basti qui riprodurre le *conclusioni* cui si può in argomento addivenire, quali almeno credetti di formulare per la relazione « Asma bronchiale » fatta al XXVI Congresso di Medicina interna a Roma (novembre 1920).

« L'asma da fieno riconosce per causa diretta il polline di determinate « specie, verso il quale taluni soggetti si trovano in istato di speciale ipersen- « sibilità.

« Si hanno infatti reciproci rapporti *obbligatori* di tempo e luogo e se si « allestiscono estratti pollinici *corrispondenti* questi:

« *a*) se cimentati per oftalmo-intradermo-cutireazione, danno reazioni « locali particolari;

« *b*) se impiegati in dosi sufficienti (per iniezione, applicazione sulle mu- « cose nasale, rettale, ecc.) provocano l'accesso *indipendentemente* dalla sta- « gione;

« *c*) se iniettati in serie da dosi minimali a dosi scalarmente progressive, « sembrano indurre graduale dissensibilizzazione, con esito in guarigione, tem « poranea almeno.

« Gli stessi estratti invece non danno in genere azioni, nè reazioni in sog- « getti-controllo o in asmatici bronchiali di altra eziologia o anche in quelli « fra gli asmatici che son sensibili verso il polline ma di qualità diverse da « quella cimentata; può quindi parlarsi fino ad un certo punto di specificità ».

Nè i risultati furono meno interessanti quando con analogo indirizzo venne affrontato il problema generale dell'asma bronchiale e spostato l'asse di direzione secondo il quale i ricercatori sempre si erano mossi e che pur avea valso sicure e preziose acquisizioni.

I precedenti e classici studi sull'asma bronchiale infatti, cui anche AA. italiani (Castellino, ecc.) hanno sì originalmente e potentemente contribuito, hanno fatto da tempo conoscere il terreno asmatico e i rapporti e le ragioni ereditarie, diatesico-costituzionali, morfologiche, nevrologiche, disendocrine, ecc., per le quali si costituiscono disposizione e stato di latenza asmatica e nulla pertanto di questo monumento di osservazione ed intuizione clinica va oggi perduto, chè anzi l'edificio faticosamente costruito viene dai moderni studi ampliato ed integrato.

Nessun necessario contrasto, nessuna assoluta incompatibilità infatti noi vediamo con le nozioni derivate da le attuali indagini che hanno particolarmente studiato l'asmatico fuori crisi avendo come preciso obbietto la ricerca

(1) FRUGONI. *Asma bronchiale* (Eziologia e Terapia). Rivista Ospedaliera, 1921, XI, vol. II, n. 7.

(2) FRUGONI. *Asma bronchiale.* Relazione al XXVI Congresso di Medicina interna a Roma, novembre 1920, pubblicata *in extenso* dalla Tipografia Devoti, Salò (Provincia Brescia), 1921.

non solo delle condizioni interne di asmatica latenza, ma anche e sopra tutto delle cause *immediatamente* provocatrici di accesso e del meccanismo diretto di attacco, delle ragioni, condizioni e sostanze cioè per le quali in determinate circostanze e momenti e non in altre l'attacco di asma improvvisamente esplode.

Conviene pur riconoscere che fino a questi tempi — esclusion fatta per l'asma da pollini — le ragioni immediate di attacco ci sono state completamente ignote, onde posti di fronte ad un ammalato in accesso, mentre non arduo ne riusciva l'indagare o l'illustrare le condizioni collaterali coadiuvanti per le quali in quell'individuo e non in altri la disposizione asmatica si era appalesata e il terreno asmatico costituito, ben più difficile, quasi sempre anzi impossibile riusciva rintracciare e specificare la causa diretta ed immediata della crisi asmatica istessa, impossibile cioè indicare e precisare il *perchè* l'attacco si era scatenato e svolto in quel determinato giorno e momento e non in altri e per lo più del tutto impensatamente.

Le ricerche della scuola americana — integrate ormai da numerose indagini e conferme compiute nelle varie parti del mondo — colmano *per una parte dei casi* detta lacuna non solo, ma anche hanno impostato sopra basi più salde e lumeggiato sotto nuove luci tutto il problema.

Con che indirizzo, con che materiale, con quali risultati le ricerche siano state istituite e specie per opera di Walker, Goodale, Gottlieb, Woudenhouse, ecc., anche qui per non ripetermi mi esimo di dire, rimandando alle già citate mie pubblicazioni.

Risulta pertanto che anche attraverso le più diligenti ricerche e il sistematico studio per cutireazioni con estratti proteinici molteplici e quindi controllo clinico del caso e prove di provocazione di attacco e di dissensibilizzazione, ecc., e pur anche provvisoriamente accettando cifre e conclusioni della scuola americana, solo per una parte degli asmatici il problema sembra risoluto o avviato a soluzione. Per poco più che la metà dei casi invece, in prevalenza allora divenuti asmatici in età adulta, l'eziologia rimane indeterminata e non si hanno reazioni specifiche di fronte ad alcuno dei vari estratti allestiti con le numerose proteine vegetali o animali o batteriche giungenti all'uomo per inalazione, ingestione, assorbimento (asmatici « non sensibili »).

Prescindendo pertanto dalle cutireazioni con estratti batterici (intorno alle quali sono desiderabili ulteriori indagini), non solo e non tanto per le prove biologiche quanto per la controprova clinica sembra che fra gli asmatici « sensibili » e in percentuali fra di loro varie (vedi lavori citati) debbano riconoscersi due principali gruppi a seconda che l'attacco è provocato da inalazioni o da ingestione di determinate sostanze respettivamente vegetali ed animali, verso le quali il soggetto si troverebbe in istato di specifica ipersensibilità.

L'evento clinico del resto più non può essere revocato in dubbio ed io stesso esporrò osservazioni quanto mai probative. Onde accanto a quei pazienti che asma solo presentano in quanto ingeriscono determinati cibi (trattasi per lo più allora di forme iniziate sin dall'infanzia, in frequente intreccio con orti-

caria, eczemi ed altre manifestazioni cutanee), altri se ne sono riconosciuti nei quali la crisi asmatica si scatena solo ad opera di esalazioni ed emanazioni vegetali (polline, profumi, farine, cipria, odori di piante medicinali, ecc.), od animali (forfora, peli). Il che ha dato la chiave di molti singolari casi — nervosi una volta detti — quali, ad es., l'asma da cavallo, vaccine, coniglio, gatto, montone, uccelli, ecc. e loro derivati (cuscini di piume, boa di penne, pelliccie, ecc.) casi dei quali io documenterò esempi i più dimostrativi e che si faranno certo tanto numerosi quanto più noi stessi sistematicamente indagando e studiando gli ammalati sapremo trovare nelle reazioni loro indizi in base ai quali indirizzare l'inchiesta ed istituire cliniche prove e controprove tanto più necessarie in quanto che la maggior parte anche di tali ammalati completamente ignora l'eziologia del proprio asma e solo di poi se ne persuade di fronte all'evidenza della clinica dimostrazione.

Comunque, considerando la accessionalità dell'asmatica manifestazione, la minima quantità di sostanza scatenatrice di accesso, l'evento di particolari e fino ad un certo punto specifiche reazioni, l'eosinofilia, ecc., era troppo naturale si affacciasse l'ipotesi che l'attacco d'asma sia da considerarsi come manifestazione di scoppio a tipo anafilattico in terreno di ipersensibilità individuale di fronte a proteine eterogenee animali o vegetali che in vario modo e per varia via giungono all'organismo e aventi agito in primo tempo da causa preparatoria e in secondo tempo da sostanza scatenatrice di accesso.

I vari fatti ed argomenti che militano in favore o contro tale concezione anafilattica dell'asma già sono stati raccolti e discussi in recenti pubblicazioni anche italiane (Giuffrè, Sabatini, Piazza), onde sembra inutile riassumere ancora, obbietto di questo lavoro essendo non l'esposizione critica di dottrine altrui, ma quella del mio personale contributo di fatti e di osservazioni all'interessante problema.

Quali argomenti diretti ed indiretti per lo istituito raffronto tra anafilassia ed asma bronchiale, o meglio tra anafilassi e *talune categorie* di asma bronchiale, possono tuttavia rammentarsi la facile ricorrenza in ambedue di orticaria, edema angioneurotico, eosinofilia generale e eosinofilia locale respiratoria e le quantità *minime* di sostanza (specie nell'asma da polline e da emanazioni animali) sufficienti a scatenare l'accesso e una certa loro specificità nel senso che sempre in quel determinato soggetto e sotto particolari condizioni di quantità e di azione riescono suscitatrici d'asma, per lo più allora avendosi cutireazioni corrispondenti.

Argomenti questi ad ogni modo di maggior valore dimostrativo che non il raffronto non del tutto giustificato fra broncospasmo con *volumen pulmonum auctum* dell'attacco asmatico e lo stato di broncospasmo diffuso con distensione polmonare e asfissia della cavia in choc anafilattico. Senza contare tutte le altre differenze, per es. di fronte all'adrenalina che mentre tronca l'attacco asmatico, aggrava invece lo choc anafilattico (ma in ben diverse proporzioni quantitative!) il che per altro è ben lungi dall'autorizzare la conclusione di

Piazza che ciò « esclude perfettamente la natura anafilattica dell'asma bronchiale ». A parte ciò sembra erroneo il paragonare l'attacco asmatico imponente sì come sindrome funzionale, ma sopra tutto per la sua angosciosa subbiettività non per intrinseca gravità obbiettiva e sostanziale, allo choc anafilattico *mortale*, poichè mentre quello ha portata di manifestazione anafilattica di tipo puramente respiratorio locale, questo invece ha valore di choc generale grave e mortale con fenomeni *anche* e non necessariamente respiratori, potendosi di anafilassia morire anche senza disturbi respiratori.

Broncospasmo in asma che per altro risente dall'atropina, la quale purchè usata per via endovenosa e in dose sufficiente, anche può proteggere la cavia dallo choc anafilattico così come clinicamente benefica l'attacco asmatico per la nota azione vago-inibitrice.

A proposito di che non è forse inopportuno richiamare non tanto che l'attacco asmatico corrisponde per unanime consenso ad una crisi di ipervagotonia, il che è universalmente riconosciuto, quanto che Micheli già ha messo in rilievo come lo choc anafilattico sia rapportabile ad una violenta crisi di ipertonia vagale.

E d'altra parte i sali di calcio riconosciuti utili ad alte dosi nell'asma bronchiale (Kaiser, Frugoni) anche possiedono (Richet) proprietà antianafilattiche sì da diminuire e prevenire gli accidenti della malattia da siero.

E argomento di analogia certo importante è il riscontro di *crisi emoclasica* che scoperta da Widal nel suo famoso caso di asma da montoni, rimase poi come osservazione isolata, mentre nei miei casi di asma — come vedremo — ho avuto modo di confermarla e allargarne lo studio.

Per la quale crisi emoclasica, se non può tacersi che i limiti sempre più larghi che gli AA. francesi le assegnano (1) ne riducono la specificità, tuttavia non può disconoscersi che essa mantiene inalterato il suo valore di crisi colloidoclasica testificante il profondo perturbamento vasculo sanguigno corrispondente se non perfettamente identificabile a quello che precede lo choc anafilattico. E ciò specie allorquando essa interviene non tanto per l'introduzione artificiale e diretta di materiale eterogeneo nell'organismo ma o per cause puramente esterne come nell'emoglobinuria parossistica a frigore, o per semplice esposizione ad emanazioni animali o vegetali e cioè all'assorbimento di quantità infinitesimali di materia come nel caso di Widal e collaboratori e nei casi miei, si è potuto osservare. Senza notare il notevolissimo valore che ha il rilievo della grande frequenza con cui gli asmatici da emanazioni animali, ad es., sono in istato di vera ipersensibilità anafilattica anche di fronte al siero dell'animale corrispondente, come più avanti dimostrerò. Basti però il richiamo alla statistica di Gillette che nel 1909 avendo raccolti per uno studio sull'anafilassi — *condotto affatto indipendentemente dall'asma* — i casi mortali

(1) Vedi un completo lavoro sulla crisi emoclasica recentemente pubblicato sul *Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese* 1922 da un mio assistente, il dott. Montagnani.

o gravissimi per manifestazioni anafilattiche da iniezione di sieri terapeutici (cavallo) ebbe la sorpresa di constatare che su 28 casi raccolti (15 mortali e 13 con gravi manifestazioni) 18 erano asmatici e in gran maggioranza per tipica forma da cavallo.

Tuttavia le ricerche tendenti ad una dimostrazione diretta o meno di stato anafilattico nell'asma bronchiale sono scarse e poco conclusive; vediamo però brevemente quelle di Manoiloff e di Piazza e quelle recentissime di Cürschmann (*junior*) De Benedetti, Petragnani e Belloni.

Manoiloff tratta cavie e conigli prima e per varie vie con siero di sangue di asmatici tolto in pieno accesso e poi — per via endovenosa — con una preparazione di sputo asmatico che definisce una soluzione di cristalli Leyden-Charcot di cui dà la tecnica di preparazione; e avendo con ciò osservati fenomeni di choc anafilattico, negative invece rimanendo le prove controllo, conclude che i cristalli di Leyden-Charcot sono la causa immediata (*sic*) dell'asma e che l'asma è assai probabilmente un fenomeno temporaneo di anafilassi.

Piazza invece impiegando quale materiale di indagine un autolisato di espettorato di asmatici, istituisce due gruppi di esperienze crociate sia trattando animali prima con siero di sangue di asmatici tolto in pieno accesso e di poi — tre ore dopo — con escreato autolisato, sia trattandoli prima con questo e poi con quello. Ma avendo avuti dalle due serie di ricerche risultati negativi conclude che « il siero di sangue di asmatico non è capace di riprodurre passivamente lo stato anafilattico » e che mancando la riproduzione passiva del fenomeno « è da escludersi in base a questo solo fatto la natura anafilattica dell'asma ».

Nessun dubbio che ingiustificate appaiono — e nemmeno è prezzo dell'opera il dimostrarlo — le conclusioni affermative che Manoiloff si è creduto autorizzato a fare, dacchè evidente risulta che dalle premesse sue sperimentali e cioè con le modalità di esperienza esposte non possono logicamente trarsene le conclusioni enunciate.

Ma nemmeno possono dirsi accettabili o giustificate le conclusioni negative di Piazza.

Anzitutto anche qui è in causa l'espettorato e cioè un prodotto secondario che viene dall'ammalato eliminato, non assorbito, prodotto che entra in scena tardivamente ad attacco già conclamato e che nemmeno è elemento costante o necessario; e anche qui inadatto resulta il momento della presa di sangue.

Per tali ricerche e tentativi di trasporto passivo di anafilassi infatti e sotto pena di non attendibilità dei risultati, il sangue dovrà evidentemente venir prelevato nel periodo di benessere e di calma interaccessionale, quando cioè il malato è in istato di preparazione anafilattica e cioè in condizioni di anafilatticamente reagire di fronte alle specifiche cause corrispondenti e non già dovrà esser preso, come dai citati sperimentatori fu fatto, in accesso asmatico, momento questo che è agli intenti che si vogliono conseguire il meno opportuno, dacchè l'ammalato in piena crisi è da considerarsi anafilatticamente

scaricato. Così come sarebbe stato desiderabile che l'iniezione di prova fosse stata ritardata e non già eseguita dopo tre ore dalla prima iniezione, dato che si è sostenuto (Otto) che nel trasporto passivo di anafilassi per aversi il maggiore effetto e perchè l'animale nuovo sia in istato di vera ipersensibilità, debba passare un certo periodo di tempo (circa 24 ore) come le stesse mie esperienze sembran confermare. Senza contare infine che perchè l'esperienza possa essere in qualche modo significativa dovrebbe essere tentata non già con un secreto dell'organismo ma con il materiale istesso supposto nel singolo caso asmogeno, come appunto io ho potuto fare e coi risultati positivi che subito vedremo.

Petragnani (1921) dimostrato che per cavie giovanissime la via nasale per instillazione bene si presta sia a sensibilizzare l'animale che a scatenare lo choc, come anche a pratiche deanafilatizzanti, ha cercato di creare uno stato anafilattico per esalazioni animali. Infatti: caviette appena nate tenute in contatto con lana di pecora e più tardi iniettate con siero di sangue di pecora o con estratto alcalino di pelo nulla di particolare ebbero a dimostrare, così come indifferentemente si comportarono caviette sensibilizzate per siero di pecora e di poi o poste a contatto con pelo di pecora o iniettate con lo stesso estratto, il quale altresì nessuna azione deanafilattizzante mostrò di fronte al siero, com'è naturale data la singola specificità di tessuto.

In base a che pertanto l'A. conclude: « Risulta dunque evidente che da questi esperimenti alcuna conferma può venire allo studio della natura anafilattica dell'asma bronchiale essenziale. Ciò lascia alquanto perplessi poichè se i vari casi di asma bronchiale dai clinici affermati di natura anafilattica sono veramente tali e se — come io ho dimostrato — è possibile e facile determinare un quadro anafilattico per la via nasale di cavie giovanissime, era giusto pensare che con queste mie ricerche si venisse a far luce su tale argomento ».

Non saprei convenire sulla portata di tali conclusioni. Intanto l'aver l'A. dimostrato che per determinati animali e in date circostanze (di età, ad es.) la via nasale è una via sì aperta all'anafilassi da potersi per essa sola sensibilizzare, deanafilattizzare e provocare chocs anafilattici mortali, è veramente importante cosa agli effetti del concetto generico dai clinici ammesso di un possibile stato anafilattico a punto di applicazione nasale. Ciò sia detto per il lato positivo e notevole delle ricerche. La parte negativa nulla, conveniamo, dimostra, ma tanto meno autorizza a deduzioni infirmative o dubitative, e tanto più poi in quanto l'esito negativo era a prevedersi. Per avvicinarsi alle condizioni naturali sarebbe stato intanto preferibile che nelle caviettine messe a contatto con pelo di pecora l'azione scatenante fosse stata ricercata per instillazioni nasali di estratto di pelo; ma a parte ciò, considerata la eccezionale rarità con cui il fenomeno « asma da emanazioni » viene osservato (e quindi l'innegabile intervento di una individuale disposizione) e per la speciale forma da esalazioni animali generalmente insorgente dopo molto lunghi rapporti, per lo più di anni (e le storie cliniche chiaramente lo attestano), era a prevedersi che un contatto di pochi giorni nulla avrebbe prodotto.

Se diversamente da così fosse avvenuto, avremmo dovuto chiederci come mai fenomeni similari di anafilassi non siano universali, senza contare che in questo tema l'elemento personale è tutto. Ecco perchè i risultati positivi conservano ognuno il loro proprio singolo valore; ma risultati negativi come quelli registrati non ne hanno alcuno.

Un cenno a parte meritano le interessanti ricerche di Curschmann relative alla non eccezionale evenienza di tipici attacchi di asma bronchiale con tutti i più classici attributi (caratteri dell'escreato, eosinofilia e talora orticaria, ecc.) in operai addetti alla lavorazione delle pelli. Asma che solo insorge dopo lungo contatto, e non mai nei primi tempi od anni, ma che una volta determinatosi costantemente esplode — con l'intervallo di alcune ore — ogni qual volta l'operaio di nuovo contrae rapporti (anche a distanza d'anni) con pelli lavorate o in lavorazione, anche se molto piccola è la quantità di sostanza colorante; e mai invece se tale contatto viene evitato o se si tratti di pelli nuove non tinte. Per la qual forma d'asma egli ha potuto dimostrare come materiale asmogeno non già emanazioni animali, ma una sostanza colorante largamente impiegata in Germania per tingere le pelli in nero e cioè l'ursolo o chinondiimina (un derivato della fenilendiamina) l'asma dipendente dal quale sarebbe da ascriversi alla categoria delle manifestazioni anafilattiche e verrebbe beneficamente influenzato dalla somministrazione di cloruro di calcio ad alte dosi. Dimostrò egli infatti tolleranza assoluta degli animali, e cioè l'ursolo non essere dotato di qualità tossiche, ma bensì anafilattizzanti dacchè cavie opportunamente preparate per via endovenosa e quindi assoggettate ad ulteriori iniezioni, a tempo debito eseguite, mostrarono asma e choc anafilattico tipico clinicamente e anatomo-patologicamente (anafilassi attiva). Non solo, ma anche effettuò *trasporto passivo di anafilassi* nel senso che cavie endovenosamente preparate con siero di asmatici per ursolo, presentarono poi a seguito di iniezione o di inalazione di ursolo dispnea, eosinofilia e choc anafilattico con classico reperto anatomo-patologico, nulla di ciò invece osservandosi negli animali-controllo, choc che può venir prevenuto (Otto-Mehl) mediante iniezione endovenosa praticata due ore prima, di 2 cmc. di una soluzione al 5 % di cloruro di calcio.

Risultati negativi infine riferisce De Benedetti (1921) a proposito di un caso di asma da cavallo, il primo del genere nella letteratura italiana, ma con esperienza non dimostrativa avendo l'A. usato come materiale per la prova di scoppio siero di cavallo e estratto e soluzione di forfora di cavallo, impiegati 24 ore dopo iniezione endoperitoneale di un solo cmc. di siero dell'ammalato. Sarebbe stato preferibile invece che fosse stato usato, per il trasporto passivo di stato anafilattico, siero di cavallo in maggior quantità e quindi come sostanza scatenatrice siero dell'ammalato preso fuori accesso.

Ricerche recenti anche riferisce Belloni eseguite in due casi di asma bronchiale con esiti negativi sia per esperienze in cavie fatte con autolisato di escreato secondo la tecnica di Piazza (di cui già dissi), sia per intradermoreazione con quattro estratti (albumina del latte, brodo, cellulosa, peptone). L'A.

stesso si limita a dire che la natura anafilattica dei suoi casi non ha potuto esser provata e, con misurata prudenza, non trae dalle sue ricerche valore informativo alcuno e con ragione dato che, le esperienze in animali così come furono condotte, non potevano dare risultato e che gli antigeni impiegati furono per numero e qualità insufficienti.

Tali essendo le premesse e senza per il momento trattare a fondo e dal punto di vista dottrinale il problema asma-anafilassi, a proposito di che occorre pur riconoscere che argomentazioni diverse sono state opposte, veniamo ai fatti che in una serie di indagini cliniche e sperimentali ho potuto accertare. Esse prendono le mosse dal sistematico e completo esame di numerosi casi di asma bronchiale tipo essenziale e dallo studio analitico di vari casi di asma da esalazioni e più precisamente da casi di asma da fieno, da coniglio, da gatto, da vaccine, da penne, da farina ed essenzialmente comprendono:

— identificazione di forme di asma da emanazioni animali e vegetali e di asma di origine alimentare;

— saggi comparativi sul comportamento delle cutireazioni di fronte ad antigeni i più diversi;

— metodica ricerca e studio sulla esistenza e sull'essenza della crisi emoclasica in queste forme;

— tentativi di terapia specifica dissensibilizzante;

— dimostrazione di trasporto passivo di stato di anafilassi asmatica dall'uomo all'animale e da uomo a uomo.

Le varie esperienze istituite e i risultati inerenti saranno esposti con qualche dettaglio per il primo caso e sinteticamente per gli altri.

Osservazione I. — *Asma da coniglio.*

Guidotti Ester, di a. 37, sarta, nubile, entra nel mio turno il 20 gennaio 1921. Non ha tara famigliare alcuna neppure per quanto si riferisce a forme di asma, tubercolosi, idiosincrasie, eczema, epilessia, emicrania, manifestazioni artritico-gottose, ecc.

Regolarmente mestruata, di sistema nervoso tranquillo, dedita al lavoro (compie lavori di sarta e di pellicciaia) non ha precedenti morbosi di sorta, manifestazioni asmatiche a parte iniziate a suo dire a 7 anni.

A quell'epoca e preceduto da alcuni giorni di catarro bronchiale afebbrile risale un primo accesso dispnoico grave, spasmodico, violento, pare con stertore, cianosi ed incoscienza che fu dai curanti diagnosticato per pseudocrup e passò in pochi giorni. Da allora però è andata soggetta or più, or meno, con periodi talora anche molto lunghi di benessere completo ad intercorrenti attacchi asmatici, che — senza rapporto alcuno con la stagione — abitualmente iniziano con pizzicore al naso, sternuti, secrezione abbondante nasale, iperemia congiuntivale e lacrimazione, tosto susseguite da respiro faticoso, ansioso, fischiante, culminante in un pieno attacco d'asma bronchiale con difficoltà espiratoria ortopnea, fame d'aria, senso di soffocazione e tosse stizzosa, secca, eccezionalmente con pochissimo escreato: mai febbre. La violenza massima dell'attacco dura al solito da poche a varie ore, ma per alcuni giorni il respiro suol rimanere faticoso e rumoroso con alti e bassi di riaccensione di male finchè a poco a poco tutto scompare.

L'ammalata stessa si è accorta — e spontaneamente lo depone — che se ha in casa conigli vivi o morti od è per il suo lavoro costretta a maneggiarne le pelli, è subito colta da violento accesso asmatico che dura talora anche alcuni giorni. Anche l'accensione di fiammiferi di legno le dà talora — benchè meno spiccati — analoghi disturbi; non è invece suscettibile ad alcun'altra esalazione o profumo, nè altri animali o le loro pelli che non siano coniglio, le danno disturbo di sorta.

È morfologicamente ben costituita (II combinazione De Giovanni) in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione; lieve micropoliadenia; polso con caratteri normali; respiro 20, un po' superficiale. Il naso è di forma affilata, ma regolare, con narici ben permeabili all'aria bilateralmente; la dentatura è guasta; il palato leggermente ogivale. Il torace è di forma normale discretamente elastico, in posizione leggermente inspiratoria con angolo epigastrico acuto ed escursioni di discreta ampiezza. L'apparato respiratorio in periodo di calma solo dà modico enfisema con espirazione piuttosto prolungata e qualche sibilo bronchiale. Cuore normale, modica ptosi dello stomaco e rene destro. Esame neurologico negativo.

1) Esame orine: costantemente normale;

2) Esame feci: normale; non uova di elminti;

3) Esame sangue: Hb. 70; Gl. R. 4.600.000; Gl. B. 6000; V. G. 0.74; formula: polinucleati neutrofili 66 %, basofili 1 %, eosinofili 6 %, forme passaggio 6 %, mononucleari grandi e medi 9 %, linfociti 12 %;

4) Pressione vasale Mx 125, Mn 70, Pd. 55;

5) Esame escreato: impossibile perchè l'ammalata non ne emette mai;

6) Cutireazione tubercoliuica: positiva;

7) Iniezione sottocutanea di $^1/_{10}$-$^1/_2$-1 miligr. di tubercolina, non dà fenomeno clinico alcuno, nè reazione termica di sorta;

8) Stria bianca di Sergent: negativa;

9) Segno del vescicante di Jacquiet e Tremolières: negativo;

10) Esame radiologico del torace: nulla di patologico a carico del parenchima; a destra aderenza pleuro-diaframmatica con diminuita mobilità della cupola diaframmatica nella porzione più interna. Discreta accentuazione ghiandolare iliare bilaterale senza caratteri di specificità. Cuore normale (D. Cumbo);

11) Esame cavità oro-nasali: pervietà nasale sufficiente: a destra sprone del setto e deviazione che giunge in contatto col turbinato medio: mucosa tendente al colorito bianco-grigiastro (prof. Torrigiani);

12) Saggi farmacologici:

a) *adrenalina:* l'iniezione di un milligr. provoca lieve e fugace aumento della frequenza del polso (da 78 a 88) e del respiro (da 22-24) e diminuzione anzi che aumento delle pressioni massima e minima (rispettivamente Mx da 125 a 115 e 110 e Mn da 70 a 54); mancanza di glicosuria;

b) *atropina:* l'iniezione di 1 milligr. è seguita da midriasi e secchezza delle fauci e dà un sensibile aumento della frequenza del polso (da 70 a 108), minime variazioni del respiro, e insignificanti cambiamenti a carico di Mx (da 121 a 125 e 119); immodificata la Mn:

c) *pilocarpina:* provoca accensione del volto, scialorrea, diaforesi spiccate e respiro fischiante con sibili manifesti. Il polso sale da 68 a 104; Mx sale da 115 a 121-126; la Mn resta immodificata. Il riflesso oculo-cardiaco si fa sotto l'azione della pilocarpina assai più spiccato.

Provocazione di attacco asmatico mediante contatto (diretto ed indiretto) con coniglio. — All'ammalata in pieno benessere soggettivo e in assoluta normalità obbiettiva si pone in grembo un coniglio e la si invita a trattenerlo ed accarezzarlo. In capo a 15 minuti all'incirca la paziente accusa pizzicore sempre più molesto al naso, difficoltà respiratoria, costrizione toracica: il respiro si

fa ansioso, si apprezzano sibili orali e all'ascoltazione l'espirazione resulta prolungata, fischiante. In capo a mezz'ora (l'animale nel frattempo è stato tolto), anche si ha lagrimazione, iperemia ed edema accentuato fino ad un vero stato di chemosi congiuntivale, e si è in pieno, violento, tipico accesso d'asma bronchiale che si protrae poi per due giorni all'incirca con alti e bassi d'intensità subordinatamente a la terapia. L'esperienza è varie volte ripetuta anche senza che l'ammalata tocchi l'animale e sempre con resultati corrispondenti ed evidenti.

Provocazione dell'accesso per via alimentare:

a) somministrate tre crocchette di coniglio, poco cotte, la loro ingestione non è seguìta da fenomeno clinico alcuno: non vengono ricercati gli elementi della crisi emoclasica;

b) somministrati invece 200 gr. di coniglio crudo appositamente confezionato in salsiccie, l'ammalata in capo a due ore incomincia ad accusare senso di ambascia ed oppressione e fischio respiratorio finchè, piuttosto rapidamente, si delinea un tipico attacco di asma bronchiale di media intensità con tutti i suoi attributi soggettivi ed obbiettivi, che raggiunge il *maximum* in cinque ore dall'ingestione e dura quasi 24 ore. Gli eosinofili del sangue passano dal 4 % al 7 %; non sono ricercati gli elementi della crisi emoclasica.

Cutireazioni. — Vengono usati 24 antigeni e più precisamente:

a) otto antigeni secchi originali di Walker avuti dalla grande cortesia dell'amico e collega prof. Sabatini della Clinica Medica di Roma che qui vivamente ringrazio; cioè estratti di: 1) peli di cavallo; 2) peli di cane; 3) caseina del latte; 4) gluteina di frumento; 5) avena; 6) granoturco; 7) polline di ambrosia;

b) 2 antigeni alcoolici di peli di cane e di cavallo allestiti dal prof. Sabatini;

c) 10 antigeni da me allestiti (1) e cioè di pelo e forfora: 1) di bue; 2) di coniglio; 3) di capra; 4) di cavia; 5) di cavallo; 6) di gatto; 7) di scimmia; 8) di capelli umani; nonchè estratti di: 9) fieno; 10) estratto totale di spiga di frumento;

d) latte di vacca, latte di capra, siero di coniglio e siero di bue.

Le reazioni furono tutte negative fuor che per quattro: l'estratto di pelo di cavia e quello di scimmia diedero *cutireazione parziale*.

Il siero di coniglio diede invece reazione chiaramente positiva per la rapida insorgenza di un ponfo rilevato, biancastro con alone roseo e lieve infiltrazione della grandezza intermedia fra la moneta di 2 cent. e di un soldo.

Ma violenta e caratteristica invece si presentò — e costantemente — la cutireazione di fronte ad estratto di pelo di coniglio, come anche dall'annessa figura risulta e come potei dimostrare presentando l'ammalata all'Accademia

(1) Delle varie tecniche di preparazione riferirà a suo tempo il dott. Ancona: in genere usai o le proteine secche o estratti alcoolici greggi ottenuti tenendo 7 giorni il materiale in alcool a 14° e ripetutamente agitando e filtrando poi per carta.

medico-fisica fiorentina. Fin da pochi minuti infatti dopo l'applicazione dell'estratto (previa superficiale scarificazione) si ha comparsa di una rilevatezza centrale in cui la cute si presenta translucida e biancastra e che a guisa di ponfo va rapidamente crescendo per rilievo ed estensione sfrangiandosi in propaggini alla periferia, mentre tutta la parte si fa in profondo largamente infiltrata e assume consistenza pastosa e tutt'attorno compare un evidente alone iperemico. Tutta la manifestazione raggiunge il suo *maximum* in capo a 20-40 minuti fino anche ad un diametro di 8-10 ctm. ed oltre, per andare di poi rapidamente attenuandosi e completamente sparire nel termine di una o poche ore al più. Cutireazione quindi rapida, violenta, caratteristica che solo in



FIG. 1. — 2 cutireazioni con estratto di pelo di coniglio e 1 intradermoreazione (alla piega del gomito) nella ammalata Guidotti (asma da coniglio).

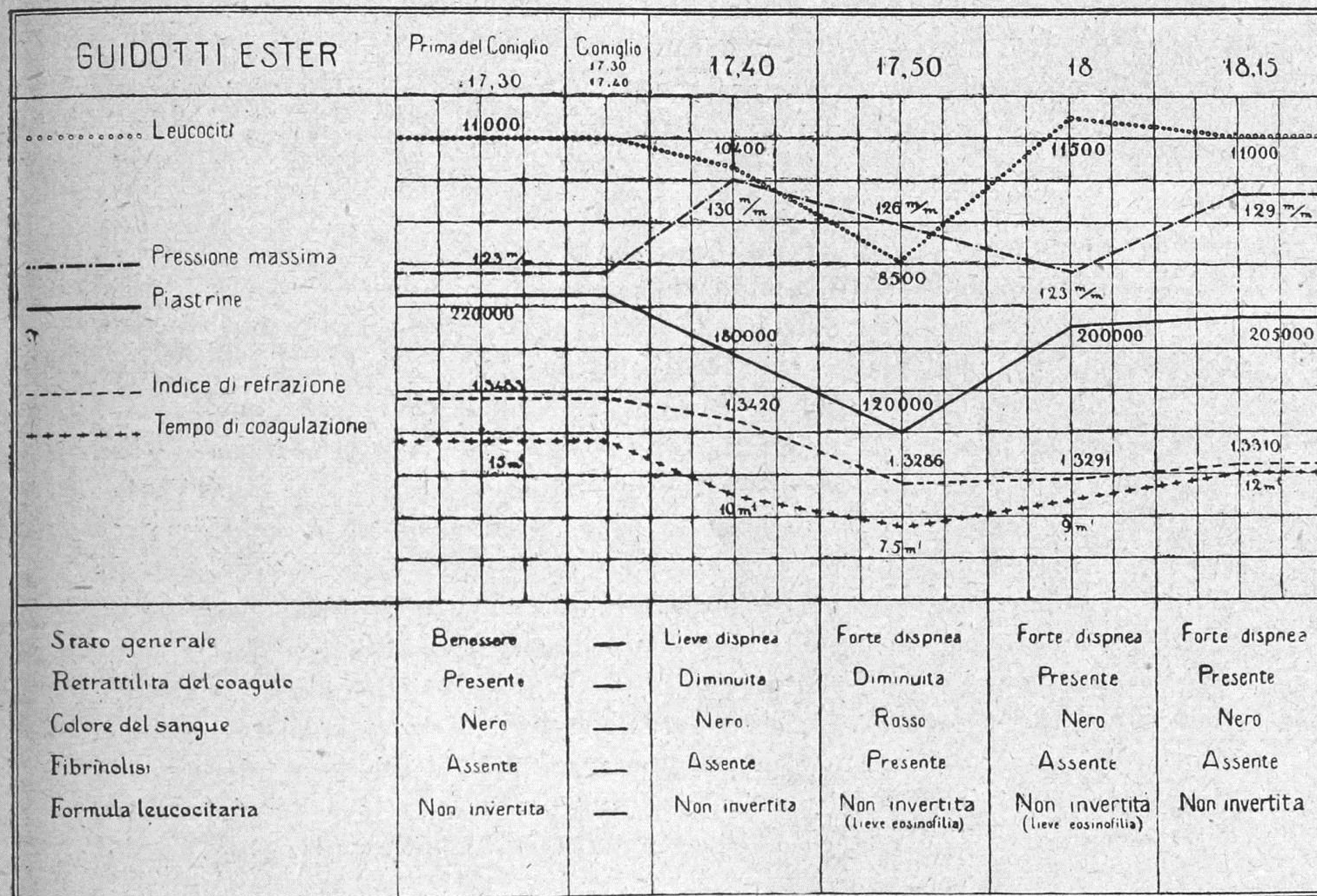
parte della sua evidenza è resa dall'unita fotografia è presente anche ad alte diluizioni fino 1 : 2000 dell'estratto originale.

Il filtrato per candela invece — eseguito onde istituire trattamento ipodermico dissensibilizzante — risultò molto meno attivo, sì da dare cutireazione positiva ad una diluizione 1 : 100 incerta a 1 : 200, negativa a 1 : 500.

Ricerca della crisi emoclasica (1). — Partendo da un periodo di benessere

(1) La determinazione dell'indice di refrazione del siero fu possibile grazie alla squisita cortesia del prof. Palazzo, di Chimica agraria dell'Istituto Forestale superiore, e del suo assistente dott. Alinari, che misero il refrattometro a mia disposizione e che sentitamente ringrazio; e la determinazione dei vari momenti ed elementi della crisi emoclasica che richiede l'opera contemporanea di vari ricercatori attenti e precisi io devo alla valida collaborazione dei miei assistenti che affettuosamente ringrazio.

completo dell'ammalata e così raccolti tutti i dati di controllo in bianco si provoca mediante contatto con coniglio un attacco d'asma, e (incominciando fin dal periodo antecedente) di 10 in 10 minuti si eseguono tutte le varie ricerche misure e prelevamenti, con i risultati seguenti:



	Pressione massima	Leucociti	Piastrine	Viscosimetria	Indice d' refrazione	Tempo di coagulazione	Coloore	Retrattilità del caugulo	Fibrinolisi	Osservazioni
Prima della prova	123	11,000	220,000	5.5	1.3483	15 m	nero	Presente	Assente	Benessere
17.30-17.40 Coniglio	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17.40	130	10,400	180,000	6.5	1.3420	10 m'	nero	Diminuita	Assente	Lieve dispnea
17.50	126	8,500	120,000	5.8	1.3286	7.5 m'	rosso	Diminuita	Presente	Dispnea sibili ecc.
18.—	123	11,500	200,000	5.8	1.3291	9 m	nero	Presente	Assente	id.
18.15	129	11,000	205,000	5.2	1.3310	12 m'	nero	Presente	Assente	id.

La formula leucocitaria, esponendo le cifre nell'ordine seguente: polinucleari neutrofili, p. eosinofili, mononucleati grandi, m. medi, linfociti, ha dato le seguenti cifre:

17.30 (prima della prova): 73, 2, 5, 9, 11;
17.40: 68, 3, 9, 8, 12; 17.50: 60, 4, 12, 11, 13;
18: 65, 4, 8, 9, 14; 18.10: 69, 3, 7, 9, 12.

Le cifre e grafiche non abbisognano di commenti: dei vari elementi della crisi emoclasica cioè sono stati trovati presenti:

— leucopenia: da 11,000 a 8,500;

— piastrinopenia: da 220,000 a 120,000 con inerente diminuita retrattilità del coagulo;

— diminuito tempo di coagulazione: da 15 a 7.5 m.;

— colorazione rossa del sangue venoso chiaramente manifesta e raffrontabile con i campioni precedenti e susseguenti;

— fibrinosi (disfacimento del coagulo mediante lieve agitazione);

— diminuzione dell'indice di refrazione del siero: da 1.3483 a 1.3286.

Mancarono invece la ipotensione e l'inversione della formula leucocitaria: per la prima va però calcolato lo stato psichico ed emozionale dell'ammalata che si vede messa in rapporto con l'animale che sa a sè sì pernicioso e assoggettata a tanti contemporanei prelevamenti di sangue e ricerche; e per la seconda va notato che si ebbe una modicissima eosinofilia.

Va comunque rilevato che momento vi fu (ore 17.50) in cui la crisi emoclasica era tutt'ora in atto e già l'attacco asmatico si era iniziato, e che il ritorno dei valori alla norma fu notevolmente rapido e talora a tal segno da aversi variazioni in una misurazione soltanto, come per la colorazione rossa del sangue ad es. si è verificato. Di tutto sarà detto più avanti.

Ricerche intese alla dimostrazione di stato anafilattico.

I. *Indagini dirette nell'ammalata* intese a direttamente comprovare se la paziente affetta d'asma da emanazioni di coniglio, ma con cutireazione positiva anche per il siero di coniglio, altresì si trovasse in istato anafilattico anche di fronte al siero di detto animale, e che avrebber dovuto esser condotte iniettando, di preferenza per via endovenosa, siero di coniglio, sono state da me di animo deliberato tralasciate, messo in istato di prudenza da quanto ad altri osservatori è intervenuto.

Valga il richiamo alla già citata statistica di Gillette che su 28 casi di choc anafilattico da siero, gravi e in buona parte mortali, trovò che 18 eran sofferenti d'asma e per lo più da emanazioni animali e quasi esclusivamente da cavallo (come tratti dal cavallo erano i sieri terapeutici aventi provocato i gravi fenomeni di choc) e ai reperti di Walker che in 1/5 dei casi di asma da forfora e peli di animali trovò ipersensibilità di fronte al siero e valgano sopra tutto le osservazioni di Besche e di Boughton.

Il malato di Besche (Cristiania) è un tipico caso di asma da cavallo sia da emanazioni che da ingestione (salsiccie crude) e con cutireazione positiva anche di fronte al siero di cavallo; orbene, non solo una cavia iniettata col suo siero e 48 ore dopo con siero di cavallo morì di choc anafilattico, ma il paziente istesso, a seguito di iniezione di siero di cavallo (siero antidifterico), ebbe a presentare choc anafilattico *grave* che lo dissensibilizzò per alcuni mesi.

E il malato di Boughton, pure affetto da asma da cavallo, per aver ricevuto nelle vene piccolissima quantità di siero di cavallo, moriva di choc anafilattico. Argomenti e fatti questi che mi fecero ritenere prudente di astenermi da qualunque analoga indagine direttamente portata sull'ammalata, facendomi preferire invece di studiare il fenomeno di un eventuale trasporto passivo.

II. *Trasporto passivo di stato anafilattico dall'ammalata all'animale.* — Il 9 marzo si iniziano due gruppi di esperienze:

a) due cavie sono inoculate in peritoneo con 3-4 cmc. di siero di sangue appena preparato dall'ammalata (asma da coniglio) in periodo di quiete. Rispettivamente 24 e 48 ore dopo ricevono nella giugulare $^1/_3$ di cmc. di sangue di coniglio: nessun fenomeno di anafilassi;

b) due cavie ricevono in peritoneo 3-4 cmc. di siero di sangue di coniglio appena preparato; 24 ore dopo una delle due riceve in giugulare $^1/_2$ cmc. di siero dell'asmatica: dopo 4 minuti presenta movimenti del muso, tremito delle zampine, tetraparesi (specie del treno posteriore), ipotermia (34.8 rettali), scosse convulsive: muore in 20 minuti e dà reperto di petecchie pleurali.

Nell'altra cavia si tenta iniezione nelle vene dell'orecchio e nella giugulare, ma due volte un po' di liquido si diffonde nel connettivo: si allestisce allora l'altra giugulare e si inietta ma senza che seguano fatti di choc. Le due iniezioni sottocutanee hanno evidentemente realizzato il processo di Besredka e dissensibilizzato l'animale: ciò conferisce anche maggior valore al primo reperto, potendosene cioè concludere che l'iniezione in cavia di siero di coniglio l'ha indotta passivamente in istato di ipersensibilità anafilattica di fronte al siero dell'asmatica da coniglio avente cutireazioni vivaci sia per l'estratto di pelo che per il siero di coniglio.

E ciò fu confermato in successive prove di suggestivo interesse certo, ma non ancora di rigore dimostrativo, come potei conseguire con il terzo gruppo di ricerche che subito espongo.

III. *Trasporto passivo di stato anafilattico dall'ammalata all'uomo.* — Si sceglie come soggetto un bimbo di a. 12, certo Maccolini Alfredo, ricoverato per vegetazioni adenoidi ed enuresi notturna e per tutto il resto normale e viene in varie prove accertato che tutti gli antigeni già altrove elencati (compresi gli estratti di peli animali e di coniglio e il siero di coniglio) sono per lui del tutto indifferenti e cioè danno negative le cutireazioni.

Ciò ben stabilito, all'ammalata di asma da coniglio, Ester Guidotti, fuori accesso e in pieno benessere si prelevano (ore 14 del 27 febbraio 1921) 300 cmc.

di sangue dai quali per immediata centrifugazione si ottiene il siero senza indugio e manipolazione alcuna sì da evitarne la eterogeneizzazione.

Detto siero viene iniettato al bimbo secondo questo ordine e dosi:

ore 15.25, iniezione endomuscolare di 2 cmc.;

ore 15.35, iniezione endovenosa di 1 cmc.;

ore 15.45-16.15, iniezione endovenosa di 65 cmc.

E così un totale di 68 cmc., di cui 66 per via endovenosa che il paziente riceve e *senza disturbo di sorta.*

Così *preparato,* su di esso si fanno numerose prove per la parte negativa delle quali può ricordarsi che le somministrazioni per via alimentare di coniglio cotto o crudo, fatta 6 e 7 giorni dopo l'iniezione non fu seguita da effetto o conseguenza alcuna. Vediamo invece i risultati positivi.

Cutireazioni. — Interessantissimo fu il contegno delle cutireazioni saggiate a distanza varia di tempo le quali tutte per i vari antigeni ricordati si



Cutireazione con estratto di pelo di coniglio ottenuta nel bambino Maccolini a seguito di iniezione endovenosa di 66 c.c. di siero di sangue fresco di un caso di asma da coniglio.

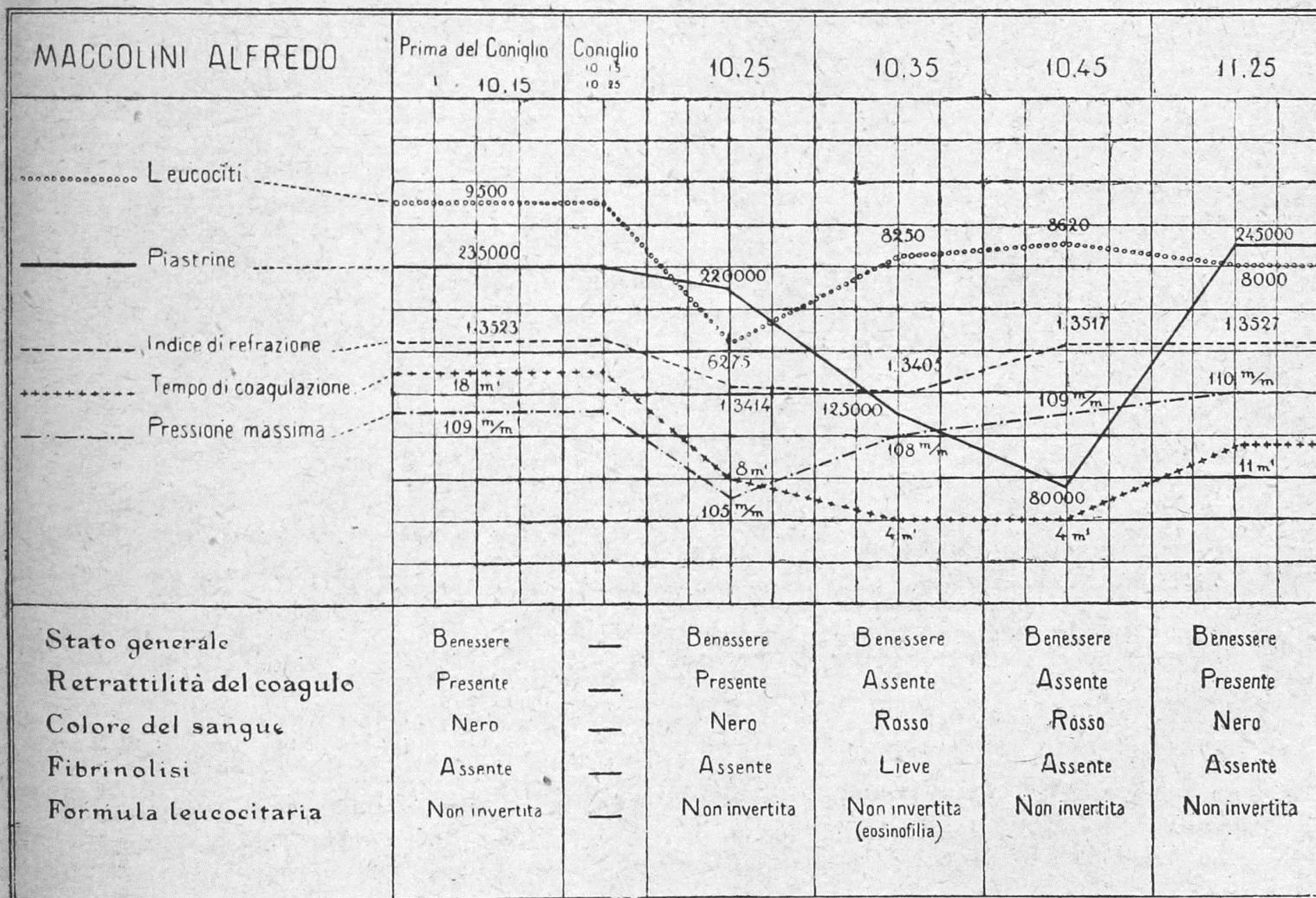
mantennero negative, *eccezion fatta pel siero di coniglio e l'estratto di peli di coniglio.* Già 24 ore dopo infatti il siero fresco di coniglio provocava cutireazione positiva benchè non forte e la cutireazione per l'estratto di peli di coniglio mantenutasi negativa durante il pomeriggio dopo l'iniezione, già si mostrava al mattino seguente pronta, vivace, spiccatissima e specifica. *Pronta* e cioè interveniente in 5-15 minuti primi; *vivace* e spiccata con le solite note caratteristiche, potendo anche assumere diametro di 5-6 cm. e più come la fotografia dimostra e l'Accademia medico-fisica fiorentina cui il bambino fu presentato potè constatare; *specifica* essendo l'estratto incapace di dare analoghe reazioni in tutti gli altri controlli sani ed ammalati, asmatici e non e perchè,

negativa dapprima, solo comparve a seguito del trattamento descritto. E positiva anco fu constatato a distanza di un mese e mezzo, quando il paziente fu perduto di vista.

Può quindi affermarsi che l'iniezione endovenosa di forti quantità di siero fresco di un'ammalata di asma di coniglio (per emanazioni) — ma con cutireazione positiva oltre che per l'estratto di pelo di coniglio anche pel siero — praticata in soggetto indifferente ha in questo provocato comparsa di cutireazione positiva (non forte) per il siero di coniglio e fortissima per estratto di peli di coniglio, analogamente a quanto si ha nell'ammalata datrice di siero; fenomeni immunitari questi di innegabile valore per la dimostrazione di uno stato di ipersensibilità per trasporto passivo sperimentalmente indotta. Ma altrettanto significativi ancora furono i fatti accertati con lo studio della crisi emoclasica.

Crisi emoclasica.

ESPERIENZA I. — Un'ora dopo l'iniezione endovenosa e previa raccolta di tutti i dati in bianco, si pone un coniglio in collo al paziente e lo si fa vivacemente accarezzare: non ne segue fenomeno clinico alcuno e il sistematico studio della crisi emoclasica ne mostra ogni elemento assente, onde mi esimo dal riferirne i dati.



	Pressione massima	Leucociti	Piastrine	Viscosimetria	Tempo di coagulazione	Colore	Indice di refrazione	Retrattilità del coagulo	Fibrinolisi	Osservazioni
Prima del coniglio 10.15	109	9,500	235,000	6.6	18 m'	nero	1.3523	presente	assente	Benessere
10.15—10.25 Coniglio	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10.25	105	6,275	220,000	.1	8 m'	nero	1.3414	presente	assente	Benessere
10.35	108	8,250	125,000	5.2	4 m'	rosso	1.3405	assente	leggermente presente	Benessere
10.45	109	8,620	80,000	5.5	4 m'	rosso	1.3517	assente	assente	Benessere
11.25	110	8,000	245,000	5.8	11 m'	nero	1.3527	presente	assente	Benessere

Esperienza II. — Ripetuto il giorno seguente, a 24 ore di distanza dall'iniezione endovenosa, l'esperimento del contatto col coniglio ancor si mantiene completa indifferenza da parte delle mucose oculofaringonasali e del respiro ma contrariamente ai dati del giorno precedente si osserva crisi emoclasica di manifestissima evidenza.

La formula leucocitaria, successivamente esprimendo i polinucleati neutrofili, gli eosinofili e i basofili, i linfociti, i grandi mononucleari e le forme di passaggio, ha dato le seguenti cifre:

ore 10.15: 66, 2, 1, 24, 3.5, 3.5;
ore 10.25: 69.5, 2, 0.5, 21, 1.5, 5.5;
ore 10.35: 64.5, 5.5, 0.5, 24, 3.5, 2;
ore 10.45: 65, 2.5, 0.5, 23.5, 4, 4;
ore 11.20: 66, 2, —, 22.5, 4,5, 5.

La formula di Arneth ha mostrato una lieve deviazione a sinistra.

La crisi *emoclasica* cioè è riuscita quanto mai manifesta in quanto ne furono osservati i seguenti elementi:

— leucopenia, da 9500 a 6275 e eosinofilia;
— piastrinopenia da 235,000 a 80,000 con mancata retrattilità del coagulo;
— diminuito tempo di coagulazione da 18 a 4 m';
— color rosso manifesto del sangue venoso;
— diminuzione dell'indice di refrazione del siero;
— fibrinolisi.

Mancarono invece la ipotensione (solo si passò da 109 a 105), per la quale è da considerarsi lo stato di agitazione del soggetto e la inversione della formula leucocitaria, essendosi invece avuta eosinofilia.

Tentativo di provocazione di accesso asmatico. — Il terzo giorno dall'iniezione, il bimbo — in pieno benessere — è portato nello stabulario del laboratorio, ambiente saturo di emanazioni animali e prende un coniglio in collo.

In capo a 20 minuti accusa brucior d'occhi, prurito di naso e gola e colpi secchi di tosse e all'esame obbiettivo si constata iperemia congiuntivale, lagri-

mazione e arrossamento del volto qua e là mostrante minutissimi ponfi che si suppongono dovuti forse ad altrettante minuscole cutireazioni da peli sospesi nell'aria. Non viene riscontrato aumento degli eosinofili nelle secrezioni oculo-naso-faringee e tutto sparisce un'ora dopo l'allontanamento dal laboratorio.

Tali i fatti, ma l'interpretazione loro come une equivalente superiore di asma bronchiale è da ritenersi veramente molto dubbia dacchè i minuti ponfi del viso che fan pensare a cutireazioni corrispondenti a microtraumi da peli svolazzanti nell'aria, inducono a supporre per i constatati fenomeni oculo-faringo-nasali e per la tosse, genesi corrispondente e analoga interpretazione, il che se assume un notevole significato per la specificità e sensibilità delle cutireazioni non consentirebbe di interpretare il fenomeno nel modo stesso.

Tali, nel loro complesso, le indagini compiute prendendo le mosse da l'interessante caso illustrato di asma da coniglio. Esse venivano tuttavia proseguite ed integrate con lo studio di altra importante casistica, che in parte merita menzione, tale ad es. un interessante caso di asma da vaccine.

OSSERVAZIONE II. — *Asma da vaccine.*

Bettini Ivo, di a. 27, da Castel del Piano, entra nel mio turno il 14 giugno 1921. Di precedenti famigliari e personali assolutamente normali, immune da malattie, forte mangiatore, modico fumatore e bevitore, ha fin da piccolo atteso, e senza disturbi, al governo di vaccine e asini, non di cavalli, capre, maiali. Nel gennaio 1912 un giorno, in viaggio dalla Maremma con una mandra di vacche, incominciò ad accusare brucior d'occhi, fotofobia, lagrimazione, prurito nasale, sternuti, tosse stizzosa, finchè la notte (dormiva presso gli animali) fu colto da violento attacco asmatico con ortopnea, angoscia respiratoria, espirazione difficoltosa e fischiante e tosse secca dapprima, con scarsa espettorazione (tenace) di poi. Rimessosi in 2-3 giorni e pur continuando nel suo lavoro, fu per sette mesi immune da disturbi, per avere nuovo e violento attacco d'asma nell'agosto dello stesso anno ad una fiera di vaccine. Chiamato alle armi ed assegnato in artiglieria, nessun disturbo trasse dal prolungato contatto con cavalli, muli e foraggi, finchè nel gennaio 1919, accantonato in una stalla di mucche veniva colto da un terzo e fortissimo attacco asmatico che durò piuttosto a lungo e lo fece inviare in licenza di convalescenza. Dalla fine dello stesso anno (1919) ad ora gli attacchi e sempre per la medesima causa (rapporto con vaccine) si sono fatti più frequenti e molesti e più facili poi nella stagione calda che nella fredda.

Entra nel mio turno in fase di benessere e con esame obbiettivo completamente negativo solo potendosi rilevare modico grado di enfisema.

Esame orine: normale.

Esame feci: normali.

Esame sangue: Hb. 75; Gl. R. 4.100.000; Gl. B. 6800; formula: polinucleari neutrofili 70; eosinofili 4; basofili 0.5; linfociti 17; mononucleati 5,5; forme di passaggio 3.

Pressione vasale: Mx: 116; Mn: 85; Pd: 31.

Esame escreato: L'espettorato in accesso di aspetto vitreo mucoso, scarso, contiene scarsi cristalli di Leyden-Charcot, rare spirali di Curschmann e mostra discreta eosinofilia.

Cutireazione tubercolinica: positiva.

Intradermoreazione tubercolinica: 1:10000, positiva.

Iniezione sottocutanea di tubercolina di 1/10-1/2-1 millig. completamente negativa; non dà reazione alcuna.

Esame radiografico torace: reperti completamente normali (D. Cumbo).
Esame otorinolaringoiatrico: fosse nasali con pervietà normale; mucosa rosea eccetto che ai 2/3 posteriori del setto nasale ove appare bilateralmente bianco grigiastra con lievi soffusioni cianotiche. Faringe e laringe: niente di affermabile (prof. Torrigiani).

Saggi farmacologici. — La prova dell'*adrenalina* dà una spiccata reazione nel senso che la pressione da Mx. 102 e Mn. 64 passa in 5 m. a 180-95 e poi di 10 in 10 m. a 140-75; 115-62 fin ad aversi dopo un'ora 93-50. Non glicosuria. Pel riflesso oculo cardiaco si ha (prima dell'iniezione) una riduzione di pulsazioni da 16-11 (ogni 15''); dopo l'iniezione la differenza è minore: 14-13.
Con la *pituitrina* si ha solo un lieve e tardivo aumento della pressione che da 93-55 passa dopo un'ora a 110-62. Non glicosuria.
Nessunadifferenza del riflesso o.-c. tra prima e dopo.
Con la *pilocarpina* dalle cifre iniziali di P. 58 Mx 103 Mn 50 si passa successivamente a 58, 102,51; 74, 98,42 per ritornare dopo 20 minuti alle cifre di partenza con polso sempre frequente (80), scialorrea e diaforesi.
Per il riflesso o.-c. si passa da una differenza di 15 a 13 (in 15'') ad una differenza di 20-14.
Con l'atropina il polso di 10'' in 10'' passa da 44 a 46, 48, 50, 62, 84, 91, 96 e la pressione da 106/66 dà le corrispondenti cifre di 106/64; 107/60; 106/68; 118/75; 132/90; 140/90; secchezza delle fauci. Il riflesso o.-c. evidente prima dell'iniezione (in 15'' si passa da 11 a 8 con un arresto successivo del cuore di 5''), non è provocabile dopo.

Cutireazioni. — Vengono usati i 24 antigeni del caso precedente; il malato reagisce negativamente a 17, debolmente a 1 (estratto di pelo di cavallo allestito da me) e palesemente a 6 antigeni e più precisamente in modo vivace e pronto all'estratto di pelo di capra e di vaccine, nonchè al latte di vaccina e di capra e al siero di sangue pure di vaccina e di capra.

La reazione benchè sia tale da dare in 1/2 ora ponfi della grandezza di uno scudo e più, con larga tipica e fugace infiltrazione, tuttavia è forse un po' meno vivace delle cutireazioni dell'ammalata precedente.

Con estratto di pelo di capra e di bue la cutireazione si mantiene positiva anche alla diluizione di 1:3000.

Provocazione di accesso e ricerca della crisi emoclasica. — Fatte preliminarmente in bianco tutte le ricerche necessarie allo studio della crisi emoclasica si mettono sul petto del paziente disteso pelo e forfora di vacca in guisa che il malato ne debba respirare le emanazioni.

Dopo 10 minuti si ha lagrimazione e prurito, dopo altri 10 scolo nasale e lagrimale abbondantissimi e dopo un'ora dall' inizio dell' esperienza una crisi di asma espiratorio e fischiante, con tosse secca; tipico attacco di asma bronchiale con eosinofilia del secreto nasale; il tutto di notevole intensità ma di breve durata, dacchè in capo a mezz'ora (allontanati naturalmente forfora e peli) il respiro ritorna normale.

Quanto alla crisi emoclasica la sua constatazione viene a mancare dacchè una differenza di 1000 leucociti è troppo poca cosa per aver qualche significato

e gli altri stati furono negativi tutti eccezion fatta pel tempo di coagulazione passato da 7 a 8 minuti a 3,5 con una differenza cioè che non può essere casuale.

Ora	Pressione massima	Leucociti	Piastrine	Tempo di coagulazione	Colore	Fibrinolisi	Retrazione del coagulato	Viscosimetria	Indice di refrazione	Osservazioni
16.35	116	4,750	210,000	8 m'	nero	assente	presente	4,6	1,3480	Benessere
16.40	116	5,500	200,000	7 m'	nero	assente	presente	4,5	1,3472	Benessere
16.45 applicazione del pelo e forfora di vacca	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16.50	120	10,000	195,000	5 m'	nero	assente	presente	5,2	1,3476	Benessere
16.55	121	6,000	195,000	5 m'	nero	assente	presente	4,8	1,3478	Lacrimazione prurito nasale
17.05	122	5,250	195,000	5 m'	nero	assente	presente	4,6	1,3477	Secrezione nasale
17.15	120	3,750	195,000	4 m'	nero	assente	presente	4,3	1,3473	Idem
17.20	121	4,000	195,000	3,5 m'	nero	assente	presente	4,6	1,3478	Idem congiuntive fortemente iniettate
17.25	123	7,000	200,000	7 m"	nero	assen e	presente	4,5	1,3486	Idem
17.35	121	6,500	195,000	8 m'	nero	assente	presente	4,4	1,3476	Idem cenno d'asma
17.50	116	6,250	195,000	8 m'	nero	assente	presente	4,6	1,3479	Attacco asmatico in pieno

Il secreto nasale non mostra quasi elementi cellulari fino alle 17.25. Alle 17.35 vi si riscontra il 4 % di eosinofili e il resto cellule dell'epitelio e polinucleari; alle 17.55 la percentuale degli eosinofili è salita al 14 %.

La formula leucocitaria non subisce inversione nè grandi spostamenti; se ne omettono quindi per brevità le cifre.

Data per altro la comprovata nozione della grande fugacità con cui talora la crisi emoclasica può intervenire, la sua mancata constatazione non è sufficiente elemento per escludere che in tutto o in parte (diminuito tempo di coagulazione) essa possa essersi verificata e sfuggita alla constatazione non ostante i frequenti e successivi rilievi: come spesso interviene, anche qui il peso negativo non ha probativo valore nel denegare.

L'attacco per emanazione invece fu altre volte ripetuto, controllato e provocato, senza potere ripetere nel malato prelevamenti e rilievi necessari allo studio della crisi emoclasica.

Esperienze di trasporto passivo di stato anafilattico da uomo a uomo. — Stabilito così trattarsi di un caso genuino di asma da esalazioni animali e più precisamente da vaccine con corrispondente cutireazione volli ripetere la esperienza già nel 1° caso (asma da coniglio) eseguita e riferita ma presce-

gliendo come organismo su cui tentare il trasporto passivo di stato anafilattico anzichè una persona sana, un caso di asma ad indeterminata eziologia.

Fu così scelta certa Zani Sabatina, di a. 24, pure degente nel mio reparto, della storia della quale riferiranno in dettaglio i miei assistenti dottori Bufalini e Capecchi in lavoro di prossima pubblicazione. Basti rammentare che senza precedenti particolari essa era stata colta, tre mesi prima del suo ingresso in ospedale, da febbre alta della durata di due giorni con sputo ematico e dieci giorni appresso da un primo violento attacco asmatico protrattosi dieci ore con grande dispnea espiratoria e fischiante, tosse secca, ecc., al quale accesso altri erano di poi andati susseguendosi di varia frequenza ed intensità ma sempre con caratteri tipicamente indicatori di asma bronchiale in senso stretto e senza che l'ammalata avesse potuto afferrare nesso eziologico di sorta.

Nulla da notarsi all'esame obbiettivo, eccezion fatta per il reperto di rumori bronchiali secchi diffusi prevalenti nella espirazione che è prolungata: modico enfisema.

Orine e feci normali; pressione Mx. 110 e Mn. 75; sangue normale ma con discreta eosinofilia (8-10 %); cutireazione, intradermoreazione e iniezione tubercolinica di 1 millig. completamente negative; Wassrmann negativo; esame radiografico del torace negativo.

Esame rino-faringoscopico: lieve stenosi della fossa nasale di sinistra per deviazione del setto nasale all'altezza della testa del turbinato medio, col quale però non viene a contatto. La fossa nasale destra è notevolmente pervia tanto da supplire sufficientemente nella respirazione nasale la ristrettezza dell'altra; la mucosa è leggermete pallida, succulenta, faringe orale e nasofaringe con mucosa secca, arida, ipotrofica (prof. Torrigiani).

Cutireazioni: negative per tutti gli antigeni già specificati.

Trattasi quindi di un caso di asma bronchiale insorto a breve distanza da una forma acuta respiratoria (o influenzale o a tipo di polmonite abortiva) e di non determinata eziologia (non furono fatte cutireazioni con antigeni batterici): caso cioè adatto alle indagini progettate. Fu creduto tuttavia necessario controllare la negatività delle cutireazioni e preventivamente sottoporre l'ammalata ad emanazioni di pelo e forfora di vaccine. Sistematicamente ricercata la crisi emoclasica fu totalmente negativa.

Ciò stabilito e allestito (con la tecnica precedente) siero di sangue dell'ammalato Bettini, affetto da asma da vaccine, si iniettano all'ammalata Zani 80 cmc. di siero di cui 79 per via endovenosa e 1 (il primo) sottocute senza disturbo alcuno.

Dal secondo giorno in poi si osservano cutireazioni positive per il pelo di cavallo e parziale per il pelo di capra che durano pochi giorni soltanto e cutireazione pronta, vivace, notevole per il pelo e la forfora di vacca e che è constatabile ancora all'uscita dell'ammalata dall'ospedale. Due giorni dopo l'iniezione, si sottopone di nuovo l'ammalata ad emanazioni di pelo e forfora di vacca, contemporaneamente ricercando la crisi emoclasica che risulta presente benchè parziale e dissociata.

CRISI EMOCLASICA.

Ore	Pressione	Leucociti	Piastrine	Tempo di coagulazione	Colore	Viscosimetria	Indice di refazione	Note
16.20	96	17,500	230,000	12 m'	nero	4,4	1,3470	Nessun disturbo
16.25 applicazione pelo e forfora	—	—	—	—	—	—	—	
16.30	97	6,750	230,000	4 m'	nero	4,4	1,3471	
16.35	96	7,000	230,000	5 m'	nero	4,5	1,3470	
16.40	97	10,250	230,000	4 m'	nero	4,5	1,3472	
16.45	103	14,500	230,000	10 m'	nero	4,6	1,3471	
17.—	97	15,000	230,000	13 m'	nero	4,5	1,3470	

Formula leucocitaria.

	ore 16.20	16.25 applicazione forfora e pelo	16.30	16.35	16.40	16.45	17.—
Polinucleati neutrofili.	61	—	44.5	44	43.5	51	60
„ eosinofili .	13	—	10.—	11.05	13.05	12	14
Linfociti . { piccoli .	22 { 14	—	39.5 { 25	39 { 20	37.5 { 20.5	30 { 20	21 { 16
Linfociti . { grandi .	8	—	14.5	19	17	10	5
	1	—	4	1	2	3	2
Forme passaggio . .	3	—	2	4.05	3.05	4	3

Si hanno cioè della crisi emoclasica alcuni principali elementi e cioè:

— leucopenia da 17.500 a 6750 (la leucocitosi è probabilmente in dipenpendenza dell'iniezione di siero);

— diminuito tempo di coagulazione da 12-4 minuti;

— spostamento notevole dei valori leucocitari, che se non arriva all'inversione della formula è però assai notevole (vedi quadro).

Sì che può dedursene che l'iniezione endovenosa ad asmatica indeterminata (senza riconosciuta eziologia) di 80 cmc. di siero di sangue di un asmatico da vaccine ha indotta ipersensibilità in guisa da conferire cutireazione specifica per pelo e forfora di vaccine e da far constatare — sottoponendola ad emanazioni di pelo e forfora di vacca — crisi emoclasica parziale, senza tuttavia disturbo fisico alcuno.

L'esperienza cioè è una significativa conferma delle indagini precedentemente esposte in tema di trasporto passivo di stato anafilattico (asma anafilattico) da uomo a uomo; solo è a chiedersi come mai, pur avendo prescelto come materiale su cui esercitare il trasporto, il terreno asmatico nel quale

era più legittimo sperare di poter riuscire a provocare anche l'accesso d'asma, questo tuttavia non si è verificato. La ragione è probabilmente duplice:

1° che l'asmatico da vaccine gode di fronte alla sua sostanza asmogena una sensibilità di gran lunga minore di quella dell'asmatico da coniglio, sì che in lui si provocano solo accessi lievi e brevi e a seguito di prolungato contatto e inalazione;

2° che l'ammalata ha bensì endovenosamente ricevuta una quantità di siero asmatico in senso assoluto superiore (80 cmc. anzi che 68) ma che questo è da considerarsi in relazione al peso corporeo proporzionatamente molto minore, qui trattandosi di un robusto soggetto adulto e là di un bimbo di 12 anni appena.

Prove di *trasmissione passiva di stato anafilattico dall'uomo all'animale* confermarono le precedenti. Trascurando il saggio di preparare cavie con siero dell'ammalata per poi iniettarle con siero di vacca, furono invece preparate cavie per via endoperitoneale con 4,5 cmc. di siero fresco di vacca e quindi iniettate nella giugulare (a 24-48 ore di distanza) con 1/4-1/2 cmc. di siero dell'ammalato Bettini affetto da asma da vaccine con esito in fenomeni di choc anafilattico mortale e reperto necroscopico di punteggiature emorragiche sottopleurali.

A contributo ulteriore dei rapporti asma-anafilassi in genere e dello studio della crisi emoclasica in ispecie, anche valgano le seguenti ricerche eseguite in un classico caso di *asma da fieno,* asma bronchiale vero e proprio nel più stretto senso della parola.

OSSERVAZIONE III. — *Asma da fieno.*

Fortunato Parretti, di anni 44, entra in turno il 7 marzo 1921. Ha la più limpida ereditarietà e nei suoi commemorativi solo va ricordato tifo a 15 anni e polmonite a 42 regolarmente decorsa.

Bevitore e fumatore, assolse il suo dovere di soldato e per 17 mesi in prima linea, fu sempre in perfetta salute. I disturbi respiratori risalgono a 20 mesi fa (8 mesi dopo la polmonite) e il malato li descrive secondo tre tipi e successioni ma sempre però come egli stesso ebbe a notare, in rapporto con l'aver scaricato o comunque maneggiato fieno e tanto più quanto più il fieno è secco e il tempo asciutto, avendo invece avuti anche mesi di benessere completo con l'astenersi da ogni contatto col fieno istesso.

In una prima fase (3-4 mesi or sono) incominciò a notare affanno diurno, tosse ed espettorazione senza particolari impronte, mentre in fase ulteriore i disturbi assunsero carattere accessionale notturno asmatico e strascico di 2-3 giorni di tosse tormentosa ed espettorazione.

Dalla qual fase si è gradualmente venuti al III o attuale periodo nel quale — e sempre dopo aver respirato fieno — vien colto di giorno o di notte indifferentemente da tipici e violenti accessi asmatici con dispnea fischiante espiratoria e tosse irritativa cui abitualmente precedono poliuria e pollachiuria, meteorismo addominale, sternuti e rinorrea a cui susseguono — pure per qualche giorno — ambascia respiratoria, tosse ed espettorazione.

L'esame obbiettivo praticato in periodo di quiete fa rilevare modico enfisema e nulla di più.

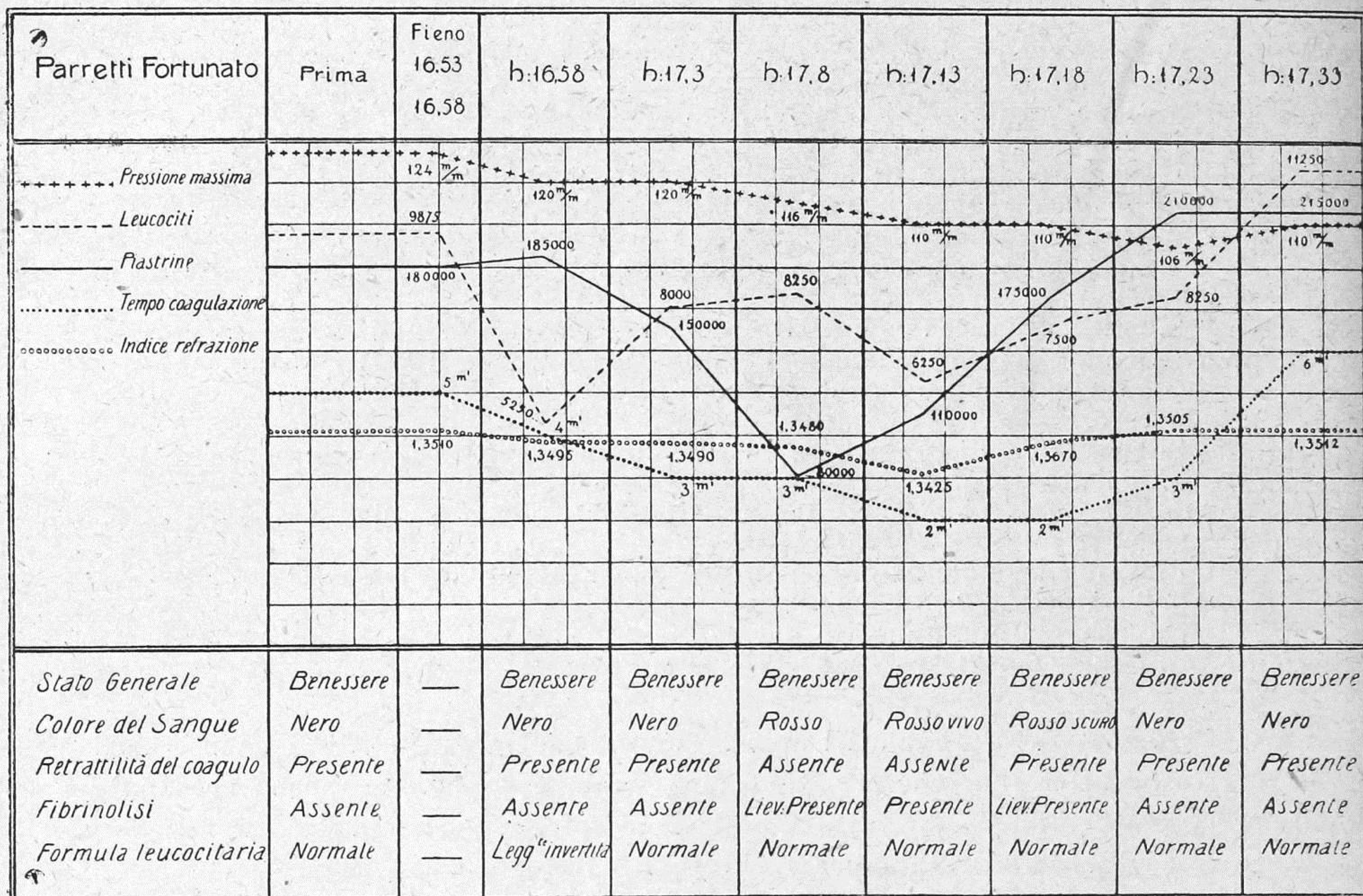
Orine e feci normali.

Emometria normale; formula: polinucleati neutr. 58, eosin. 3, basof. 1, linfociti grandi 6, piccoli 27, mononucleati grandi 1, forme di passaggio 3.
Pressione vasale: Mx. 118, Mn. 88.
Wassermann: negativo.
Es. escreato: nulla di singolare: rari eosinofili.
Secreto nasale e faringeo: non eosinofilia.
Cutireazione tubercolinica: + +
Intradermoreazione con tubercolina anche alla dose di 1 milligr.: nessuna reazione.
Radiografia torace: non fatti specifici a carico dell'apparato respiratorio, non particolare accentuazione dei gangli peribronchiali (D. Cumbo).
Esame rinofaringeo: mucosa nasale pallida, lievissimamente cianotica, flaccida prolassata.
Qualche punto di contatto fra il turbinato medio ed il setto; pervietà delle fosse sufficiente (prof. Torrigiani).
Prove farmacologiche. — L'adrenalina dà aumento del polso da 54-61 a 80; aumento della Mx da 112 a 132 e diminuzione invece di Mn da 79 a 62.
L'atropina dà aumento del polso da 56-60 a 90; della Mx da 118-120 a 130-137 e della Mn da 72-75 a 83-94.
La pilocarpina dà aumento del polso da 56-59 a 64-69, stazionarietà di Mx e lieve diminuzione di Mn da 69-73 a 62: diaforesi e salivazione.

Cutireazioni. — Saggiati i numerosi antigeni già specificati si ha per tutti reperto negativo fuor che per due e cioè reazione parziale e appena accennata per l'estratto di pelo da cavallo e reazione invece positiva, pronta e vivace con le caratteristiche note per l'estratto di fieno.

Ricerche: provocazione di accesso asmatico e crisi emoclasica. — Procuratoci dal malato istesso fieno della sua plaga, si esegue una prima esperienza di orientamento con prelevamenti di sangue di 5 in 5 minuti e con la sola osservazione della pressione, leucociti, colore, coagulabilità e retrattilità del sangue. L'esito è positivo in quanto che facendo annusare del fieno seguì attacco asmatico classico e completo, ma breve; e si notò diminuzione dei leucociti da 10,500 a 7,200 per poi rapidamente tornare alla norma, diminuito tempo di coagulazione da 7' a 3', 5', 5 per risalire dopo 1/2 ora a 8', e in un solo tempo (5 minuti dopo) mancata retrattilità del coagulo mentre in nessun campione era notato color rosso del sangue venoso.

Così stabilito che, mediante anche assai breve contatto col fieno, era possibile provocare l'attacco e riscontrare alcuni elementi della crisi emoclasica, l'esperienza veniva ripetuta facendone studio metodico e completo.



E la formula leucocitaria pur non presentando la completa inversione dei suoi elementi, mostrò tuttavia classiche modificazioni nel senso da Widal segnalato dacchè persino v'è un momento in cui il numero dei monociti è in prevalenza sui polinucleati (ore 16.58).

		a 16.45	Fieno 16.45 16.55	16.58	17.3	17.16	17.23	17.30	17.36	17.45
Polinucleati		64	—	45.5	57	52.5	52.5	50	58.5	61
	neutrofili .	57.5	—	41.—	53.5	50.—	50	45	55.5	56
	eosinofili-basofili . .	6.5	—	4	3.5	2.—	1.5	3.5	3.—	4.—
		—	—	0.5	—	0.5	1.—	1.5	—	1.—
Linfociti		26.5		49.5	37.5	37	39	44	32	29
	Grandi e medi	12.—	—	17.—	12.5	17.—	18	21	12	11
	piccoli . . .	14.5	—	32.5	25.—	20	21	23	20	18
Grandi mononucleari		4.5	—	3	2	4	3.5	3	2	3
Forme passaggio . .		5	—	2	3	6.5	5	3	7.5	7

Anche in questo caso quindi, classica forma di asma da fieno, si è potuta determinare crisi emoclasica evidente mediante azione dello stimolo per il caso speciale specificamente asmogeno e ciò nel tempo intercorrente fra momento di applicazione della sostanza asmogena e manifestazioni cliniche della crisi asmatica.

Ciò costituisce completa conferma di quanto già antecedentemente fu provato ed esposto e fa riconoscere anche in questo caso gli attributi dell'asma

anafilattico; causa asmogena agente in modo specifico e con minime quantità di sostanza; cutireazione corrispondente; crisi emoclasica.

Altri casi di asma anafilattico, per tali identificati nel grande novero degli asmatici bronchiali tipo essenziale, ancora potrei ricordare; uno fra questi desidero tuttavia di menzionare da me riconosciuto come asma da emanazioni animali e più precisamente di gatto, ma sul quale non potei praticare ricerche integrative di sorta essendosi l'ammalata rifiutata a qualsiasi indagine. La anamnesi, cortesemente raccoltami dal curante dott. Scardigli di Castello, dopo che da me era stata segnalata la causa presunta asmogena, è quanto mai singolare.

OSSERVAZIONE IV. — *Asma da gatto.*

Rina Baleggi nei Buffoni, di anni 40, da Castello (Firenze), ha nei precedenti pleurite essudativa e ripetuti eczemi. Mai prima sofferente di asma, a Roma nel 1907 in casa di una sorella veniva colta da un primo violento attacco asmatico che protraendosi per ben 14 giorni senza dar tregua e riposo, consigliava alla paziente di ripartire; l'asma spariva come per incanto in treno, e in casa della sorella risultò poi trovarsi a quell'epoca un gatto. Analoga insorgenza d'asma, con sua scomparsa solo durante il viaggio di ritorno, si ebbe ad altre due riprese nel 1908 a Viareggio e nel 1915 a Roma in casa ogni volta di sorelle ognuna delle quali risultò poi (a mia richiesta) tenere a quell'epoca in casa un gatto. Non solo, ma avendo spontaneamente osservato che da vari anni a questa parte attacchi asmatici violenti e ripetuti la coglievano ogni qual volta trattenevasi qui in Firenze nella casa dei suoceri, pur non sapendo a quale fattore attribuire la strana coincidenza, l'ammalata aveva da lungo tempo dovuto rinunziare a visitarli; ma anche qui a seguito sempre dell'inchiesta retrospettivamente fatta, veniva stabilito trovarsi in casa un gatto.

E la paziente stava ormai da lungo tempo bene, quando colta da tutta una serie di caratteristici e violenti accessi asmatici (solo provvisoriamente calmati dall'asmoganglina) veniva a consultarmi dandomi modo di constatare una tipica forma di asma bronchiale in soggetto a fondo artritico (eczemi, ecc.) e nulla più.

Si fu solo con un'accuratissima anamnesi che indotto nel sospetto di una asma da gatto invitai la paziente ad eseguire prove e controprove e a fare inchieste retrospettive sulla presenza o meno di gatti nelle località e case per lei asmogene coi risultati sopra indicati e con così chiara dimostrazione che la paziente dapprima scettica di fronte ad una affermazione che quasi le sembrò ridicola dovette convenirne nel modo il più assoluto, tanto più poi che la comparsa dell'attuale violenta ripresa asmatica era risultata perfettamente coincidente con l'aver assunto in casa un piccolo gatto che spesso accarezzava il che aveami suggerito l'idea di un asma da gatto. Allontanato questo e posto mente a non contrarre con gatti e loro pelliccie contatto alcuno diretto od indiretto, l'ammalata più non ebbe disturbi di sorta sì da non essersi poi lasciata indurre a sottoporsi a ricerca alcuna.

ALTRE OSSERVAZIONI. — Sarteschi Enrico, di anni 12, studente, ha il padre nevrastenico. Dai 3 mesi ai 3 anni ebbe lattime. Ha avuto enuresi notturna fino agli 11 anni. Dai 3 anni di età presenta attacchi tipici di asma bronchiale che insorgono durante tutto l'anno in ogni stagione e località, più lunghi e violenti ultimamente in montagna. Ripetutamente operato di vegetazioni adenoidi, mai ne ebbe risultato di sorta. Presenta un cenno di cutireazione con penne di piccoli uccelli (pettirossi, ecc.). Dal proprio materasso dà negativa la cutireazione fatta con le grosse penne e positiva invece colle penne piccole del proprio materasso e con l'estratto di penne del cuscino di due altri asmatici da penne.

Messo in contatto con le penne del proprio materasso fatte svolazzare e agitate, si osserva crisi emoclasica e si ha attacco d'asma.

Tempo	Pressione	Leucociti	Colore del sangue venoso	Tempo coagulazione
11.—	116	12,250	nero	20'
11.10 - 11.15	contatto con penne suo materasso			
11.20	112	11,250	nero	17.—
11.35	105	8,250	nero	3.30
11.45	102	9,550	nero	1.30
11.55	110	11,750	tendente al color rosso	5
12.—	112	15,225	nero	5.20

Benchè non indagata in tutti i suoi elementi può quindi affermarsi constatazione di crisi emoclasica.

Mazzetti Olga, di anni 33, portiera. Il padre, exematoso, morì di tubercolosi polmonare. Un cugino materno è epilettico. A 6 anni ebbe pertosse e a 7 broncopolmonite bilaterale. Nel settembre 1917, mentre disfaceva un cuscino di penne, insorse un primo attacco d'asma. Nello stesso anno e nel 1918 altri due attacchi senza causa apparente.

Il 1° agosto c. a. dopo aver disfatto e rifatto lo stesso cuscino nuovo e violento attacco d'asma che si protrasse 22 giorni durante i quali il cuscino fu sempre tenuto in camera e per lo più sotto la testa.

Presenta cutireazioni in tutto negative, se si eccettua reazione positiva non forte per le penne di pollo e positiva intensa per le penne del proprio cuscino e per quello di altri due casi di asma da penne. Il contatto con penne provoca l'attacco, l'avvertenza e scrupolosa osservanza nel non contrarre rapporti nè diretti, nè indiretti con penne fece sparire ogni segno di male.

Sani Ettore, di anni 35, caffettiere. Ha gentilizio immune. A 15 anni ebbe bronchite. Soffre di asma dai 19 anni senza carattere stagionale, ma in passato con remissioni invernali; da 7-8 anni quasi ogni sera ha un attacco. Pare abbia dai 23 anni avute varie emoftoe senza febbre. Dorme sopra un saccone di foglie di granoturco.

Enfisema sostanziale. Nulla all'esame nasale, e radiograficamente: fatti di enfisema, bronchite banale e notevole accentuazione ilare bilaterale. Dà una cutireazione appena accennata con le penne di pollo, faraona, anatra, pettirossi; reazione invece un po' più marcata colle penne del cuscino di altri asmatici da penne e infine cutireazione pronta ed intensa col granoturco.

L'ingestione di granoturco poco cotto e la inalazione di polvere cosparsa nell'aria danno pizzicore al naso, qualche sternuto e crisi emoclasica positiva.

Tempo	Pressione	Leucociti	Colore sangue venoso	Coagulazione	Respiro	Polso
18.—	112	14,750	nero	14'	18	88
18.10 - 18.15	farina granoturco					
18.20	120	10,250	nero	8	20	88
18.25	100	7,000	nero	14	22	84
18.30	103	9,750	nero	18	22	88
18.35	110	11,250	nero	18	24	84
18.40	111	13,500	nero	15	22	86

***

Tale in sintesi le principali indagini da me eseguite che rappresentano una parte di un più largo programma di studi sull'asma bronchiale che per opera mia e dei vari assistenti si va svolgendo nel mio Istituto e di cui sarà data a suo tempo comunicazione.

I risultati da me raggiunti pertanto per essere già stati nel corso del lavoro ampiamente svolti e commentati, non richiedono esposizioni integrative.

In una ricca casistica di asma bronchiale a tipo essenziale (sono 33 casi *completamente* studiati le cui storie saranno dettagliatamente esposte nei lavori dei dottori Bufalini e Capecchi) ho potuto isolare e *dimostrare* casi che confermano e documentano l'esistenza di asma bronchiale vero (a tipo essenziale) da esalazioni animali e vegetali, qualificati per asma da fieno, da coniglio, da vaccine, da gatto, da penne e un caso di asma di origine alimentare.

E in questi ho potuto riconoscere singolari e fino ad un certo punto speciali o specifiche azioni e reazioni cellulari ed umorali — cutireazioni, crisi emoclasica — sull'essenza e valore pratico delle quali è bene sia fatta fin da ora parola.

Il *valore delle cutireazioni* con estratti proteinici in vario modo allestiti è — com' è noto — molto discusso e anche in America lavori recenti sono sorti ad ammonire la prudenza con la quale i dati devono esser valutati specie in soggetti vasomotori e a cute ipersensibile quali gli asmatici frequentemente sono.

Indipendentemente dai dati della medica letteratura (Walker, Goodale, Woudenhouse, Bakeman, Besche) da me altrove già riferiti e pei i quali, onde evitare ripetizioni, rimando a precedenti pubblicazioni del prof. Sabatini e mie, in Italia il Sabatini di Roma è l'unico che si sia *ex professo* occupato dell'argomento. Usando antigeni vari (1) egli ha eseguito ricerche-controllo in una mezza centuria di non asmatici, ottenendo in 1/5 circa dei casi cutireazione positiva per l'uno o per l'altro e talora per più d'uno degli antigeni saggiati.

In conseguenza di che, a parte la giusta considerazione che la cifra percentuale può esser spostata dall'impiego di materiale diverso o di più numerosi antigeni, essenzialmente afferma che « la positività delle cutireazioni di fronte a proteine ritenute asmogene non è assolutamente specifica negli asmatici » e che « non si può sempre e senz'altro concludere negli asmatici che una cutireazione positiva verso una determinata sostanza valga ad indicare la medesima quale causa della malattia ». Fatti questi e deduzioni di non dubbia importanza e che in parte collimano con la misurata prudenza con la quale

(1) Estratto alcoolico di forfora di cavallo e di peli di cane, proteina di forfora di cavallo, caseina del latte, proteina del siero di cavallo, proteina del bianco d'ovo, gliadina di frumento, e glutenina di frumento, proteina di avena, proteina di granoturco, polline di ambrosia e polline di fieno.

nella mia Relazione (l. c.), premesso che gli estratti nel modo noto allestiti « non sogliono dare in soggetti controllo nessuna reazione generale e solo raramente reazioni locali » relativamente al loro valore così mi esprimevo: « ... una cutireazione positiva non ha, di per sè presa, che un valore di relativo orientamento che diventa però di presunzione quando sia ad alte diluizioni e si dia corrispondenza coi dati clinici e attendibile dimostrazione infine allorquando *anche* concorrano mancata riproduzione di attacchi allontanando la proteina corrispondente, o viceversa riproduzione a volontà con la somministrazione di dosi sufficienti, o miglioramento e temporanea guarigione per trattamento di dissensibilizzazione ».

Dalle quali parole chiaro resulta il concetto che una cutireazione non può avere di per sè presa significato se non per indirizzare a quelle integrative ricerche di controprova clinica che solo valgono a valorizzarla, benchè non possa disconoscersi che quanto più intensa e pronta e ad alte diluizioni riuscirà positiva la prova cutanea, tanta maggior importanza noi dovremo assegnarle.

Non converrei invece con quanto il prof. Sabatini, a proposito della non specificità delle reazioni, dice, e cioè: « Tale risultato è importante sopra tutto dal punto di vista dottrinale, poichè toglie alla teoria anafilattica dell'asma uno dei suoi punti di appoggio e cioè quello fondato sulla specificità delle reazioni ». Per vero, se una cutireazione *intensa e ad alto tasso positiva* è da ritenersi specifica di peculiare corrispondente ipersensibilità generale del soggetto di fronte alla sostanza in esame, nessuna ragione vi è per ritenere che una proteina eterogenea — sia pur del gruppo di quelle che asma posson provocare — in quanto agisca in soggetto con corrispondente ipersensibilità e con manifestazioni anafilattiche, dar le debba a tipo asmatico e a carico delle vie respiratorie.

L'asma anafilattico non è tutta l'anafilassi mentre può esserne e spesso ne è una parziale manifestazione.

Un asma per essere considerato anafilattico deve dare reazioni di ipersensibilità: ma non ogni ipersensibile sarà *anche* un asmatico. Per fare dell'asma anafilattico non basta lo stato di ipersensibilità generale ma occorrono anche particolari e in parte ignote disposizioni per cui la manifestazione anafilattica appunto a livello delle vie bronchiali anzi che altrove (intestino, cute, sistema nervoso, ecc.) si estrinseca e localizza. Per le quali considerazioni non sapremmo convenire che la positività in casi controllo tolga alla dottrina dell'asma anafilattico uno dei suoi punti di appoggio.

Cutireazioni col detto materiale anche furono da Sabatini eseguite su quattro asmatici essenziali con risultati negativi in tre, e in uno reazione positiva per la forfora di cavallo e la proteina di frumento fino ad 1 : 100000, diluizione veramente notevole, sì che è peccato che l'A. non ci abbia informato del titolo cui eran positive le altre cutireazioni controllo, e se in questo asmatico furono esperite sistematiche ricerche intese a vedere se si poteano, con i detti antigeni, provocare manifestazioni asmatiche in genere ed anafilattiche in ispecie.

Il mio assistente dott. Ancona che, *ex professo,* si occupa di cutireazioni in asma ne riferirà a suo tempo diffusamente: per ora basti accennare che noi pure eseguimmo numerose ricerche controllo in sani ed ammalati e — ciò che ha speciale valore — su di una assai ricca casistica di asma bronchiale tipo essenziale (32 casi). Nei sani ed ammalati non asmatici quasi mai ottenemmo reazioni veramente evidenti, ma tutt'al più e piuttosto raramente un modico arrossamento di 1/2-1 cm. di diametro al massimo, o piccoli ponfi lineari lungo le linee di scarificazione, e una sol volta (in un tubercoloso) reazione pronta e veramente positiva per estratto di pelo di cavallo, il che anche Caulfield ha osservato, ciò considerando come prova di ipersensibilità senza che tuttavia si diano le condizioni per cui *anche* asma si dia. Oltre alle reazioni spiccate e positive dei casi descritti altre talora in asmatici trovammo, così nel caso Dubini la reazione fu positiva ma debole per la gliadina e gluteina di frumento e nel Vecci appena accennata per il polline di ambrosia e l'estratto di fieno.

Al quale proposito va ribadito il concetto della profonda differenza di queste con le cutireazioni tubercoliniche e che di positività solo può e deve parlarsi allorquando si abbia pronta formazione di ponfi larghi, rilevati ed infiltrati ed a contorno sfrangiato (reazione ameboide), rapidi a insorgere, rapidi a sparire e provocabili ad alte od anche altissime diluizioni, mentre dalla descrizione del citato lavoro di Sabatini non risulta che le cutireazioni trovate positive in casi controllo avessero tale spiccato carattere di vivacità.

Concludendo: con tali limiti e definizione di caratteri è eccezionale aver cutireazioni positive in non asmatici; e in quanto si diano, altro non significando se non stato di ipersensibilità generale verso la sostanza corrispondente impiegata, invitano a fare indagini, non a trarre conclusioni. La loro eventuale constatazione in casi controllo quindi non infirma la base dottrinale dell'asma anafilattico, dacchè se in un caso d'asma che si voglia riconoscere e classificare per anafilattico è necessario dimostrare uno stato di ipersensibilità, non vale la reciproca che ad ogni caso di ipersensibilità generica (sia pur per sostanze che possan riuscire asmogene) debba corrispondere asma bronchiale.

Anche in casi di asma bronchiale genuino l'evento di cutireazione veramente positiva, limitatamente alla serie di estratti da me impiegata, non è molto frequente, un terzo circa dei casi (vedi tabella), ma allora per lo più non senza significato in quanto sarà filo conduttore di indagini, prove e controprove che non di rado potranno dare utili informazioni patogenetiche e svelare il mistero onde ogni caso è ravvolto.

Solo allora a ricerche compiute, e quando vi sia armonica corrispondenza o conferma clinica, e cioè provocabilità dell'attacco asmatico con la sostanza che dà la cutireazione, mancanza di asma con la sua eliminazione e tanto più se vi sarà il conforto di utili effetti di una terapia dissensibilizzatrice, solo allora saranno lecite — sulla base delle cutireazioni — affermazioni nel singolo caso conclusive.

	Gigli Amelia 1	Poggi Augusto 2	Zei Giuseppe 3	Zani Sabatina 4	Bettini Ivo 5	Arringhi Adolfo 6	Laureati Fanny 7	Buggiani 8	Mariani Flavia 9	Vecci Caterina 10	Bargigli Maria 11	Manetti Pilade 12	Lunardi 13	Somigi Ada 14	Magrini Mentore 15	Olmi Guglielmo 16	Parretti Fortunato 17	Derbini Brunetto 18	Camp-rini Attilio 19	Guidotti Ester 20	Cantini Giovanni 21	Agosti-o Ciulli 22	Giannetti Narcisio 23	D. C. D. S. G. 24	Lazzeri Virgilio 25	Lupi Eugenio 26	Francovich. 27	Gambassini Luciano 28	Sani Oreste 29	Gelli Nicodemo 30	Mazzetti Olga 31	Sarteschi Enrico 32
Penne di cuscino																								—	+++	—	+++	++	++	—	+++	+++
Penne di pollo																								—	—	—	++	++	+	—	++	—
Estratto pelo e forfora di bue	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
coniglio	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	+++	—	—
capra	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
cavia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	++	—	—	—	—	—	+++	—	—
cavallo	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	+++	—	—
gatto	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
scimmia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
cane	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
asino																								++	—	—	—	—	—	++	—	—
porco																								—	—	—	—	—	—	—	—	—
Capelli umani	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Antigeni di Walker granoturco	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—	—
gliadina di frumento	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
gluteina di frumento	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
avena	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
polline ambrosica	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
caseina del latte	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Estratto fieno	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ totale spiga di frumento	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	++	—	—
Latte di capra	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ vacca	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Siero di coniglio	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ bue	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Nè è detto che ciò debba raramente intervenire, chè le percentuali positive sono certo destinate ad aumentare quanto più numerosi saranno e di più svariate categorie gli antigeni impiegati, fra i quali le recenti indagini degli AA. americani tendono a mettere in sempre maggior rilievo l'importanza degli estratti di proteine batteriche. Ecco perchè sembra prematuro dare cifre e percentuali finchè non si saranno ben disciplinati numero e qualità degli antigeni che occorre impiegare affinchè l'investigazione eziologica abbia carattere di completezza. Tanto è vero che Coke che si è recentissimamente occupato di asma e anafilassi, avendo impiegato un ricco materiale di oltre 110 antigeni (70 alimentari, 20 batterici, 10 di peli animali, 10 di pollini di varia specie e diversi polveri di toilette) ha avuto cifre superiori anche a Walker, e cioè il 50 % di reazioni positive in adulti e fino al 90 % in bambini. Un dato di grande importanza anzi delle sue ricerche emerge e cioè la notevole frequenza di multiple cutireazioni e il loro reale significato nella eziologia della forma e nella inerente pratica terapeutica; onde son riferite — specie in tema di asma alimentare — interessantissime osservazioni, nelle quali utili effetti curativi solo furono raggiunti con l'abbandono graduale ed integrale di tutte le varie sostanze verso le quali era emersa specifica ipersensibilità. Valga, ad es., a dimostrare la complessità del problema, la storia di un bambino di 5 anni con ereditarietà asmatica e che da un anno continuamente giorno e notte presentava asma in stretta associazione con eczema ed orticaria e in cui la cutireazione fu positiva per le seguenti sostanze: banane, cavolo, rabarbaro, orzo, fagioli, lenticchie, segala, avena, barbabietole, carote, aranci, patate, frumento, pellicce, uova, pollo, coniglio. Riduzioni di dieta parziali a nulla avevan servito, ma dal giorno in cui fu instaurata una dieta con esclusione di tutte le sopra nominate sostanze e solo costituita invece di alimenti per i quali la cutireazione era stata negativa, eczema, asma ed orticaria completamente sparirono e il bimbo riprese stato di perfetta salute.

Meritano infine menzione le esperienze da me eseguite e riferite e per le quali in un bimbo sano con cutireazione per estratto di pelo di coniglio completamente negativa a seguito di iniezione endovenosa di forti quantità di siero di un caso di asma da coniglio, la cutireazione si fece vivace ed intensa, del tutto corrispondente a quella della datrice di siero. Il che fu confermato da altro risultato analogo ottenuto di fronte all'estratto di pelo e forfora di vaccine in un'asmatica ad eziologia indeterminata, nella quale l'iniezione endovenosa di siero di sangue di un caso d'asma da vaccine fece comparire una cutireazione corrispondente fortemente positiva mentre avevasi prima completa negatività di reperto. Fatti questi di trasporto passivo di stato anafilattico di tanta significativa evidenza nei rapporti del fondamento umorale del fenomeno e della sua genesi in uno stato di specifica ipersensibilità da non richiedere commenti ulteriori e che anche assumono una importanza generale per la dottrina delle cutireazioni.

Crisi emoclasica - Trasporto passivo di stato anafilattico. — Le mie ricerche portano, mi sembra, un notevole contributo di fatti alla conoscenza della crisi emoclasica in genere e della sua presenza nell'asma bronchiale in ispecie. Della tecnica di ricerca, origine, meccanismo di produzione e significato non starò qui ad esporre rimandando ad un lavoro di assieme con ricerche originali fatto nel mio Istituto dal dott. M. Montagnani e pubblicato nel Bollettino dell'Istituto Sieroterapico milanese 1922.

Solo va ricordato a chiara comprensione dei fatti, che essa nella sua forma completa essenzialmente consiste nei seguenti ordini di fatti: I. ipotensione arteriosa; II. leucopenia ed alterazione della formula fino talora alla sua totale inversione; III. ipercoagulabilità del sangue, diminuita retrattilità del coagulo, piastrinopenia e fibrinolisi (disfacimento facile della massa coagulata dopo 5-6 ore di termostato); IV. diminuito indice di refrazione del siero; V. colore rosso del sangue venoso.

Modificazioni tutte queste constatabili di rado in modo completo e per lo più invece parziali o dissociate, intervenenti in modo rapido e talora fugacissimo — sì che è molto difficile poterle sorprendere — e in piena indifferenza soggettiva ed obbiettiva. Escluso che essa rappresenti una speciale azione dell'antigene sopra la tossogenina di Richet formatasi per iniezione preparatoria, poichè fu constatata anche all'infuori di ogni azione preparante (*choc proteico* o *antigenico*), essa è testimonianza dell'improvviso cambiamento dello stato di aggregazione fisico-elettrico dei vari colloidi protoplasmatici (*colloidoclasia*); è indice dello sconvolgimento di detto equilibrio, che in maniera uguale appalesasi qualunque ne sia l'agente provocatore e la modalità di azione (auto- e etero-colloidoclasia).

Montagnani, infatti (l. c.), giustamente ricorda che, secondo Kopaczewski, choc da prima iniezione o umorale o di contatto e choc di seconda iniezione o anafilattica potrebbero ridursi ad una sola concezione fisico-elettrica, ad una reazione cioè fra colloidi a carica elettrica di nome contrario che varierebbero per quantità nei due casi, sufficiente nello choc da contatto e insufficiente invece la prima volta nello choc anafilattico o per la piccola carica elettrica dell'antigeno o per lo stato di grande stabilità colloidale dell'ambiente, ma riducibile mediante un nuovo stimolo a causare la flocculazione colloidale con tutte le sue conseguenze. Il che, fra l'altro, darebbe chiara ragione tanto del fenomeno di Besredka quanto della skeptofilassi di Widal.

Non ostante l'epoca (1914) cui risale la già ricordata osservazione di Widal (crisi emoclasica in un caso di asma da montone) la letteratura non ne registra altre. Acquistano così tanto maggior valore le mie constatazioni metodiche e positive riguardanti più casi di asma bronchiale e talora più di una osservazione per caso. I resultati da me raggiunti autorizzano ad affermare che pur potendo — per la grande rapidità con cui può svolgersi — talora anche sfuggire in genere invece nell'asma da emanazioni animali o vegetali, la crisi emoclasica è presente e constatabile, ora parziale e dissociata, ora piena ed

intera con tutti i suoi caratteristici elementi, fino anche al color rosso vivo del sangue venoso che — in quanto interviene — sta a significarne la completezza. In tali casi, come già Widal nel suo caso aveva osservato, la crisi emoclasica si è verificata in pieno benessere e in totale assenza di fenomeni clinici soggettivi ed obbiettivi nel periodo di tempo intermedio tra il momento di applicazione della sostanza asmogena e l'inizio delle manifestazioni asmatiche sì da interporsi fra i due termini come tacito preludio e quale anello — forse necessario — di congiunzione. Non può del resto evocarsi in dubbio che essa non sia dovuta a speciali e specifiche condizioni interne umorali in confronto della corrispondente sostanza asmogena, chè le mie ricerche di trasporto passivo di stato anafilattico chiaramente lo attestano.

Dacchè iniettate per le vene ad un bambino sano forti quantità di siero di un caso di asma da coniglio, come in quello insorse cutireazione positiva per estratto di pelo di coniglio (prima assente), così il contatto con un coniglio, prima sul sangue senza effetto alcuno, provocò invece crisi emoclasica piena ed intera.

Esperienza questa da altre confermata in quanto che un'asmatica ad eziologia indeterminata trattata per le vene con siero di un caso di asma da vaccine e a sua volta sottoposta ad esalazioni di vaccine, essa pure presentò crisi emoclasica evidente; crisi che sotto uguale stimolo era invece resultata negativa in ricerche fatte in bianco e cioè prima dell'iniezione.

Pertanto: la frequente constatazione in asmatici da emanazioni, di crisi emoclasica e la stessa sua riproducibilità in soggetti in cui si è effettuato trasporto passivo di stato anafilattico, fanno logicamente pensare che siamo in tema di ipersensibilità e di singolari o specifiche proprietà umorali, il che viene in appoggio alla dottrina anafilattica dell'asma bronchiale che *per alcune categorie* di casi ammetto e sostengo. Crisi emoclasica che — nei casi in cui fu eseguito trasporto passivo di stato anafilattico — ancorchè completa, non fu seguita anche da crisi asmatica, per questa evidentemente richiedendosi un qualche cosa di più o come entità di azione perturbatrice o come organica disposizione.

E se si considera che tutto ciò avviene per la sola vicinanza con animali e cioè per assorbimento di minimali particelle volanti nell'atmosfera da parte delle mucose nasale, buccale e congiuntivale, che si ha la più chiara dimostrazione della attendibilità dei risultati positivi dalla negatività loro (cutireazione e crisi emoclasica) nelle ricerche-controllo in bianco eseguite prima del trattamento e che analogo comportamento si ebbe per le cutireazioni si è, mi sembra, autorizzati ad affermare che si è così sperimentalmente potuto *per la prima volta* effettuare il trasporto passivo di stato di ipersensibilità anafilattica — tipo asma bronchiale — da uomo a uomo e che con ciò il problema della natura anafilattica dell'asma riceve il suffragio di fatti di indiscutibile valore.

Tanto maggiore in quanto ipersensibilità anche mi è stato dato di rilevare

di fronte al siero di sangue dell'animale e in quanto anche fu consentito di dimostrare trasporto passivo di stato anafilattico anche all'animale, dacchè (vedi esperienze) cavie inoculate con siero di coniglio o di mucca e quindi endovenosamente iniettate con siero di sangue di casi di asma rispettivamente per coniglio e per vaccine morirono di choc anafilattico.

Un'esperienza avrebbe potuto esser facilmente tentata intesa a ricercare un supposto o probabile stato di sensibilità anafilattica anche di fronte al siero degli animali per le cui emanazioni avevasi asma e pel cui siero pure ottenevansi cutireazioni, e ciò direttamente praticando iniezioni di siero dell'animale corrispondente. Ma ho altrove esposte e motivate le ragioni di elementare prudenza per le quali mi sono astenuto da una ricerca che osservazioni altrui dimostravano decisamente pericolosa.

E per finire un richiamo bibliografico sia consentito relativo ad un caso di Ramirez che, benchè non minutamente analizzato, tuttavia equivale e corrisponde ad un vero trasporto passivo di stato anafilattico quale io ho poi ripetutamente ottenuto. Si tratta di un individuo di normalissimi precedenti che due settimane dopo la trasfusione endovenosa di 800 cmc. di sangue (avuta per anemia) fu più volte colto in carrozza mentre attraversava un parco da violentissimi accessi asmatici. Dopo tutta una serie di cutireazioni negative fu trovata positiva la cuti fino a 1 : 20,000 di fronte ad estratto di forfora di cavallo, e fatte allora le opportune indagini risultò che il datore di sangue era individuo da lungo tempo soggetto a tipici accessi d'asma da cavallo e su di lui infatti la cutireazione risultò fortissima (di 6 ctm. di larghezza) con proteina di forfora di cavallo all'1 : 50,000. Osservazione questa di indiscutibile valore dottrinale per essersi altresì riprodotto — data la forte quantità di sangue trasfuso — anche l'attacco d'asma e che lungi dall'essere, come Pagnez osserva, « presque trop jolie », è invece dalle mie indagini dimostrata troppo verosimile. Essa altresì pertanto dimostra quanto anche sia necessario una personale disposizione dacchè altro caso avente subito trasfusione sanguigna dallo stesso datore di sangue, non presentò invece disturbo alcuno.

Asma anafilattico. — Se l'esistenza dell'asma da emanazioni vegetali è oggi universalmente ammessa sì da non richiedere nuove conferme, non così può dirsi dell'asma da emanazioni animali che *da parte di chi non ne ha osservati casi* (e per osservarli occorre farne metodico studio e ricerca) è ancora accettata con molto scettica dubbiosa circospezione. A parte la larga letteratura mondiale, che non può considerarsi lettera morta, è un fatto che in Italia, tolta la pubblicazione di un caso di asma da cavallo di De Benedetti e i cenni orali fatti da Micheli e da me, nulla è stato ancora comunicato. Ma il lungo studio dell'argomento mi permette oggi — e lo vedemmo — di portare numerosi fatti positivi e documentate osservazioni cliniche che rendono impossibile il dubbio. Ho largamente ed in dettaglio esposti casi *comprovati* di asma da vaccine, da coniglio, da gatto, da penne e nessuna parola di commento

può esser più eloquente delle loro istorie cui rimando e che dimostrano come anche dell'asma il più strano e che per la sua irregolarità e incongruenza poteva sembrare il più tipico esempio di asma nervoso si possa talora invece rintracciare una causa materiale immediata e in base a ciò si possa a volontà provocarlo od evitarlo. Oltre alle quali già citate e più tipicamente dimostrative osservazioni, altre ne potrei e numerose esporre. Così in un'altra ammalata tormentata da un tipico asma bronchiale, ma essenzialmente notturno, riscontrata — con sistematiche ricerche — cutireazione positiva per le penne, si apprese di poi che essa dormiva sopra un cuscino di piume e un estratto fatto con queste, dette cutireazione più intensamente positiva che con altro analogo materiale.

Del che avvertita l'ammalata, non solo evitando il pericoloso contatto fu finalmente libera da attacchi, ma allora soltanto ricordò e riferì di violenti accessi tempo prima sofferti quando per aver dovuto rifare il cuscino, ne avea sciolte, maneggiate e respirate le piume. E si fu solo dietro le date indicazioni che nel caso 24 del quadro (D. C. S. G.) in luogo di un asma che era sempre stato ritenuto da pollini, fu invece osservata l'influenza della vicinanza di cavalli e conigli, con riscontro di cutireazioni corrispondenti (per pelo e forfora di cavallo, coniglio, cavia, ciuco), e l'asma fu dipoi osservato od evitato a seconda che o meno venivano contratti rapporti con i detti animali, ecc. E così per altri casi di asma più o meno larvato, di tossi intermittenti irritative, di inesplicabili ricorrenti riniti spastiche e di altri più o meno chiari *equivalenti* di asma bronchiale.

L'asma da emanazioni animali quindi è una *realtà clinica;* esso tuttavia in genere passa nella sua eziologia completamente insospettato e richiede per essere identificato o minutissime inchieste ed osservazioni nello speciale senso indirizzate, o sistematiche e complete ricerche che tanto maggior rendimento evidentemente daranno quanto più numerosa sarà la serie degli antigeni proteinici saggiati, rendimento non dottrinario soltanto ma di grande pratica importanza in quanto che dalle inerenti indicazioni dipende poi per lo più la possibilità o meno di evitare attacchi ulteriori.

Nè stupir deve in terreno anafilattico la grande sensibilità di fronte alla sorgente asmogena.

E per vero nella citata ammalata di *asma da coniglio* la sensibilità è tale che non solo asma le prende se le vengon recati in casa (si capisce anche a sua insaputa) conigli vivi, ma anche ogni qual volta ha rapporti con pelli di coniglio, sì che essa, sarta e pellicciaia (ed ecco la *specificità* delle reazioni) anche se diversamente tinte o camuffate per pelo di più nobile o più costosa origine, fa la diagnosi diciam *biologica* della qualità di pelo «coniglio» dai disturbi (sternuti, lagrimazione, asma) onde vien subito colta. Meraviglioso esempio di ipersensibilità e di specificità la cui importanza sta essenzialmente nel fatto che trattasi di casi del più classico tipo dell'asma bronchiale in nulla differenziantesi dal cosiddetto asma essenziale o nervoso e che solo se ne di-

stinguono in quanto la causa è nota e possiamo a volontà evitare o riprodurre l'attacco.

Natura anafilattica, dico, incontestabile, e veramente tutta una serie di fatti la dimostra tale:

1° Precedenza abituale di un periodo di lenta preparazione anafilattica per cui spesso per lunghi anni si è avuto indifferente contatto con la stessa sostanza (od animali) che ad un determinato momento assume proprietà asmogene che da allora più non perde;

2° Quantità *minima* di sostanza (emanazioni) capace di provocare l'attacco, sostanza che lo riproduce *ogni volta* e senza della quale invece attacco non v'è, sì che nella sua schematica semplicità l'evento clinico è che l'ammalato ha o non ha l'attacco a seconda che o meno contrae rapporti con la proteina nel suo caso asmogena;

3° Cutireazione in genere ottenibile evidentissima e ad alte diluizioni con la proteina corrispondente, cutireazione il cui carattere di specificità umorale è dimostrato dalla sua riproducibilità in individui nuovi endovenosamente iniettati con forti quantità di sangue dell'ammalato istesso (caso di Ramirez, esperienze ed osservazioni mie);

4° Frequente coesistenza di altre diverse ipersensibilità, per es. non di rado *anche* di fronte al siero dell'animale le cui emanazioni riescono asmogene e altre volte di fronte a sostanze le più diverse animali o vegetali; multiple ipersensibilità (con multiple cutireazioni) la cui importanza è dimostrata non solo dalle più numerose cause onde la crisi asmatica può nel singolo caso venir provocata ed inerenti deduzioni in campo terapeutico e profilattico, ma dalla frequenza di gravi accidenti di choc anafilattico osservati in asmatici di questa categoria iniettati con il siero degli animali verso cui trovansi in istato di ipersensibilità (Gillet, Besche);

5° Possibilità di trasporto passivo di stato anafilattico per asma da uomo ad uomo (Frugoni, Ramirez) e dall'uomo all'animale;

6° Crisi emoclasica in genere constatabile nel periodo intercorrente fra momento di applicazione della sostanza asmogena e inizio della crisi, essa pure riproducibile *ex novo* di fronte allo stesso stimolo (uguali emanazioni) in soggetti nuovi endovenosamente trattati con sangue del caso d'asma corrispondente;

7° Eosinofilia del sangue e dell'espettorato e frequente concomitanza di orticaria, eczema ed analoghe manifestazioni, nonchè — come criterio indiretto — l'analogia con i fenomeni respiratori propri dello choc anafilattico nell'animale.

Serie coordinata di fatti questa per la quale (a mio giudizio) non si può non ammettere la *natura anafilattica dell'asma, per questi casi almeno da emanazioni vegetali ed animali;* casi che sono numerosi assai più che non si creda e che tanto maggiori saranno quanto più si *sapranno cercare.*

Per il che fa meraviglia il constatare la barriera di diffidente scetticismo

con cui quasi si considera poco fondata sui fatti una dottrina che riposa invece su dati positivi indiretti e diretti, dei quali sono di fondamentale importanza la identificazione eziologica di sostanze asmogene, la sperimentale provocabilità con queste di tipici attacchi e la chiarificazione del meccanismo intimo di produzione.

Non può invece negarsi che tutte le altre dottrine, se ci hanno fatto conoscere il terreno asmatico e lumeggiata l'importanza degli squilibri endocrini e del sistema vagosimpatico e del fondo neuropatico e diatesico costituzionale di questi soggetti mai ci hanno detto *perchè* l'attacco improvvisamente insorga e *che cosa* lo scateni.

E convien pure riconoscere che allorquando si parla di bulbo asmogeno o di riflessi asmogeni e di neurosi asmo-bulbare, ecc., si fanno delle eleganti parole ma si rimane lontani dal solido terreno dei fatti; mentre la dottrina anafilattica, *per quei casi* nei quali sulla scorta di dati positivi va ammessa, non solo ci apprende *perchè* l'accesso esploda, e *che cosa* lo provoca e *come* si verifica; ma — e ciò maggiormente conta — quando che voglia lo riproduce senza che nulla, proprio niente diversifichi l'attacco sperimentalmente provocato non solo dagli accessi che nello stesso ammalato spontaneamente insorgono, ma altresì da qualunque tipico accesso d'asma bronchiale e cioè anche di quei casi che alle varie indagini in campo anafilattico negativamente rispondono e rimangono eziologicamente indeterminati.

Ammessa pertanto la natura anafilattica di questa speciale categoria di casi di asma bronchiale — *asma da emanazioni vegetali od animali* — altro e fondamentale quesito resta da risolversi ancora e cioè se analoga interpretazione estender si possa, o si debba, anche agli altri casi di asma bronchiale, a tutti quelli cioè nei quali le indagini, secondo l'indirizzo sopra indicato, restano negative e possono indicarsi come da causa indeterminata. Sarà bene ricordare subito però che un'altra categoria di casi d'asma bronchiale esiste da ritenersi di natura anafilattica e cioè l'*asma bronchiale alimentare* del quale fino ad ora, e forse a torto, non ho fatto parola unicamente perchè non posso recare che uno scarso contributo personale avendo solo identificato un caso (c. 29) di asma da farina di frumento, mentre un altro ammalato (c. 18) presentò reazione per la gliadina di frumento e un altro infine (c. 30) — unitamente ad altre reazioni — per il granoturco.

La letteratura è però in questo senso quanto mai larga e documentatrice. Poichè e per empiriche osservazioni, e orientati da cutireazioni, in una certa percentuale di asmatici — particolarmente alta nell'asma infantile — si è potuto riscontrare ipersensibilità elettiva di fronte ad una o più sostanze alimentari così riconosciute caso per caso asmogene dalla prova clinica che quel determinato alimento in quella determinata persona provoca asma e dalla controprova di conseguita guarigione eliminandolo dall'alimentazione.

Nel qual campo i documenti sono veramente numerosi e dimostrativi pei quali basterebbe citare le osservazioni di Walker e di Cordier.

Rimarchevole poi il recente contributo di Coke, importante non solo per convincenti storie cliniche, ma perchè le sue percentuali di reperti positivi e con ciò di successi terapeutici col solo allontanamento dell'alimento dimostrato asmogeno, sono notevolmente alte in rapporto con il numero molto elevato di antigeni alimentari (circa 70) da lui sperimentati e perchè ha non di rado dimostrate molteplici ipersensibilità in uno stesso soggetto sì da doversi talora stabilire liste alimentari di proscrizione e liste di prescrizione, la sola esatta osservazione delle quali basta senza l'intervento di altra terapia a far sparire casi di asma il più inveterato la cui origine alimentare in genere mai prima era stata sospettata o prospettata, specie poi quando si tratti di alimenti i più comuni.

Io non ho potuto portare che un modesto contributo in questa categoria, poichè la serie degli antigeni alimentari saggiati è stata invero assai ridotta, ma larghe ricerche si stanno in questo senso compiendo nel mio Istituto.

Intanto va pure classificato fra gli anafilattici anche l'asma alimentare quando (oltre agli abituali criteri indiretti delle modalità di accesso, eosinofilia, ecc.) per esso si riconosca un alimento il cui estratto dà cutireazione evidente ad alte diluizioni, la cui somministrazione provoca l'asma e al cui allontanamento consegue guarigione.

E trascurando infine di dir delle forme di presunta origine batterica, di cui già altrove mi sono intrattenuto e per le quali non ho personale esperienza, e per ritornare al quesito posto, giova ripetere che i casi d'asma bronchiale di natura anafilattica in nulla si differenziano dal più classico asma bronchiale, tipo essenziale, se non per l'identificazione della causa eziologica diretta.

Quanto poi ai casi nei quali le indagini in campo eziologico ed anafilattico rimangon negative (asmatici non sensibili) alieno in genere dall'applicare il criterio di analogia, credo più conveniente anzi che fare generalizzazioni teoriche, insistere in sistematiche ricerche. Ma ho confidenza che queste sempre più allargheranno il campo dell'asma anafilattico e finiranno per progressivamente risolvere in gran parte almeno il problema eziologico diretto dell'asma bronchiale, specie se sarà aumentato il raggio di azione delle analitiche indagini moltiplicando il numero degli antigeni vegetali, animali, batterici ed alimentari.

E va ribadito il concetto che non vi è antitesi necessaria fra la dottrina anafilattica e le classiche concezioni patogenetiche sull'asma. Quanto per queste riconosciamo di diatesico e di costituzionale (vagotonia, ecc.) o di nevrosico e disendocrino chiarisce il terreno asmatico, l'ambiente intraorganico nel quale l'asma si ordisce; ma non ha mai dato ragione del perchè l'attacco esploda e della causa che scattar lo fa *in quel determinato momento e non in altri*: è stata cioè intravveduta la qualità della materia infiammabile ma non disvelata la scintilla che accende l'incendio quale bene invece per i suoi casi la dottrina anafilattica dimostra, documenta e *riproduce*.

E poichè resta pur sempre a stabilirsi la ragione per cui un determinato organismo e non altri asmaticamente si anafilatizzi e basta considerare la larga parte che anche nell'anafilassi va fatta al sistema nervoso (per cui ad es. nell'animale in anestesia, anafilassi non si dà) ne discende che è fino ad un certo punto possibile conciliare l'anafilassi con la parte che al sistema nervoso può essere fatta nell'asma bronchiale.

E quanto nel terreno asmatico riconosciamo di diatesico-costituzionale, disendocrino, nevrosico, ecc., potrebbe forse spiegarci la ragione fondamentale determinante per la quale — di fronte a comuni cause ambientali (emanazioni vegetali od animali, ecc.) o batteriche o alimentari, ecc., che pur tutti gli organismi indistintamente e analogamente colpiscano — alcuni determinati soggetti e non altri siano indotti in ipersensibilità anafilattica e elettivamente ammalino di asma bronchiale. Problema questo del resto che non tanto riguarda il problema ristretto dell'anafilassia bronchiale quanto quello più vasto dell'anafilassi in generale.

E infine, per quanto alla terapia dissensibilizzante si riferisce, scarso ancora essendo il mio materiale di osservazione, solo in altra occasione sarà da me eventualmente riferito sulla base di più larghi dati di fatto.

CONCLUSIONE.

I. — Riassumendoli nella loro parte essenziale, si sono *accertati i seguenti fatti*:

1° In 33 casi di asma bronchiale vero *a tipo essenziale*, 12 furono riconosciuti ad eziologia ben determinata da emanazioni vegetali od animali o da alimenti, e più precisamente: un caso di asma da fieno, uno da farina di grano turco, uno da coniglio, uno da vaccine, uno da gatto, 5 da penne e due con multiple sensibilità.

2° La cutireazione con antigeni proteinici, quando positiva, è pronta e vivacissima con notevole infiltrazione ed estensione e il più spesso contorno sfrangiato; ha cioè caratteri diversi dalla cutireazione per es. tubercolinica ed è solo in base a questi caratteri che i risultati van segnalati. In soggetti-controllo fu riscontrata solo eccezionalmente: negli asmatici fu positiva intensa nei casi sopra elencati per l'antigene corrispondente. Non fu raro il caso di multiple cutireazioni. In un solo asmatico una cutireazione positiva figurò a sè senza la dimostrazione clinica di una intolleranza corrispondente generale o respiratoria.

3° Messo un asmatico in rapporto con la sostanza per lui corrispondentemente riconosciuta asmogena, in quattro casi su cinque (asma da fieno, da coniglio da penne, da farina) fu osservata *crisi emoclasica* piena ed intera. In un quinto caso (asma da vaccine) questa mancò, ma essendosi in analoghe condizioni verificata in soggetto endovenosamente iniettato con siero di sangue

di detto asmatico, vi è ragione a supporre non tanto che sia mancata, quanto che per sua fugacità sia sfuggita a constatazione.

4° Cavie preparate con siero di coniglio e con siero di bue e 24 ore dopo iniettate per la giugulare rispettivamente con siero di un caso di asma da coniglio e di un caso di asma da vaccine, morirono di choc anafilattico (trasporto passivo di stato anafilattico dall'uomo all'animale). Non così cavie preparate con siero di essi asmatici e di poi iniettate con siero dell'animale corrispondente.

5° L'iniezione endovenosa ad individuo normale di forti quantità di siero di sangue appena preparato di un asmatico da emanazioni animali è stata seguita dai seguenti fatti:

a) comparsa di cutireazione positiva per le stesse sostanze ed estratti che danno reazione positiva nell'asmatico datore di sangue;

b) comparsa di crisi emoclasica sottoponendo l'individuo iniettato alle stesse emanazioni che sono asmogene per il datore di sangue.

Questo gruppo di ricerche di trasporto passivo di stato anafilattico per asma da uomo a uomo, fu eseguito una volta iniettando siero di un caso di asma da coniglio ad un bambino sano ed un'altra iniettando siero di un caso d'asma da vaccine ad un'asmatica ad ignota eziologia.

E i reperti positivi ottenuti — naturalmente mancanti nelle preliminari ricerche di controllo in bianco — assumono valore fondamentale non solo per la dottrina dell'asma bronchiale anafilattico in particolare, ma per la dottrina delle cutireazioni e della crisi emoclasica in generale.

II. — Dai dati di fatto enunciati e per una serie di cliniche osservazioni ed argomentazioni, si possono formulare le seguenti e corrispondenti *conclusioni*:

1° Nel grande novero degli asmatici bronchiali *tipo essenziale* con le opportune indagini e solo con queste sono identificabili casi di *asma di natura anafilattica,* da emanazioni vegetali ed animali e da alimenti la cui percentuale andrà probabilmente aumentando quanto più e meglio si sapranno cercare.

2° Una *cutireazione* positiva (nel senso e col materiale specificati) non ha di per sè presa valore assoluto alcuno, tanto è vero che — benchè eccezionalmente — anche può aversi in individui-controllo, nel qual caso indica che l'organismo in esame è in istato di ipersensibilità verso detta sostanza, indipendentemente dall'asma.

In terreno d'asma bronchiale invece la cutireazione è positiva in una discreta percentuale e allora — specie se anche si dà ad alte diluizioni — merita la maggior considerazione come filo conduttore per il piano di indagini e gli antigeni da sperimentare.

Nella maggior parte di questi casi infatti essa viene dalla clinica confermata e valorizzata nel senso di riconosciuta provocabilità di attacco asmatico con la sostanza corrispondente e di mancanza d'asma col suo allontanamento.

Verificandosi tali condizioni il valore pratico e diagnostico della cutireazione è incontestabile, così come la sua riproducibilità, da me ottenuta, con l'iniezione endovenosa di siero da uomo a uomo le conferisce per la dottrina anafilattica alto valore dottrinale.

3° L'evento da me largamente documentato di *crisi emoclasica* interponentesi fra momento di applicazione della sostanza asmogena ed attacco di asma non è di per sè diretta dimostrazione di natura anafilattica, ma bensì di crisi colloidoclasica per choc proteico: la base umorale su cui riposa è però ben dimostrata dalle mie esperienze e più precisamente dalla sua riproducibilità di fronte a stimoli uguali dopo iniezioni endovenose di siero di sangue di asmatico (ad eziologia determinata) in soggetto nuovo.

4° Per questo gruppo di casi è possibile la *trasmissione passiva di stato anafilattico* dall'uomo all'animale e dall'uomo all'uomo.

5° Per detta categoria di casi di asma bronchiale la natura anafilattica è da ritenersi ben documentata e va quindi ammessa: per gli altri casi tutt'ora ad eziologia diretta indeterminata solo ulteriori ricerche risolveranno il problema.

Intanto i dati di fatto su cui la dottrina anafilattica riposa, finalmente ci spiegano come la disposizione asmatica si ordisca, perchè l'attacco improvvisamente esploda e la causa immediata e diretta che ogni volta lo scatena, nota la quale a volontà possiamo riprodurlo od evitarlo.

È quindi un notevole progresso teorico e pratico che dobbiamo registrare.

Firenze, settembre 1920.

BIBLIOGRAFIA.

Tutte le indicazioni precedenti al 1919 si trovano nei lavori di:

PIAZZA. *Asma bronch. e anaf.* Annali Clin. med., 1917, fasc. III.
SABATINI. *Moderne vedute nell'eziopat. dell'A. B.* Policlinico, Sez. prat., 1919.

Delle pubblicazioni successive si citano quelle che sono più ricche di bibliografia:

BELLONI. Gaz. Osped. e Clin., 1921, n. 21, pag. 241.
BESANÇON et JONG. Paris Méd., 1921, pag. 21.
BOUGHTON. Journ. of Amer. Med. Assoc., 1919, 27 dic.
CAULFIELD. Ibid., 1921, vol. 76, n. 16, pag. 1071.
COOKE, FLORD and COCA. Journ. of Immunology, febbraio 1917.
COKE. British med. Journ., 12 marzo 1921.
CORDIER. Arch. des mal. de l'appar. digestif, 1919, n. 5, pag. 287.
CSIKY. Kongresszentralblatt f. die ges. inn. Med., 1921, pag. 541.
CURSCHMANN HANS. Deuts. Arch. f. Klin. Med., 1920.
ID. Münch. Med. Woch., 18 febbr. 1921.
DE BENEDETTI. Rif. Med., 1921, n. 13.
CSKUCHEN. Deutsche Med. Woch., 1919, n. 7, pag. 183.
FERRANNINI A. Rif. Med., 1918, pag. 211.
FRUGONI. Relazione XXVI Congresso Med. int., Roma, 1920, pubblicata in riassunto sulla Riv. Ospedal., 1921, e *in extenso* coi caratteri della tipografia Devoti, Salò.
ID. Comunicaz. Accad. Med.-Fis. Fiorentina (Sperimentale, 1921).
GIUFFRÈ. Relazione c. s. pubblicata dalla Medicina Ital. Ill., 1921.
GOTTLIEB. Journ. of Amer. Med. Assoc., 1920, 3 aprile e 18 sett.
HEISSEN. Münch. Med. Woch., 1920, n. 49.

MARCHAND. Deuts. Arch. f. Klin. Med., 1918, fasc. III e IV.
MARFAN. Presse Méd., 1920, n. 49, pag. 481.
MONTAGNANI. *La crisi emoclasica* con tutta la bibliografia sull'argomento. Bollett. Istit. Sieroterap. Milanese, 1922.
MORAWITZ. Capitolo asma in Spez. Pat. u. Ther. innerer Krank. di Kraus e Brugsch, 1921.
MORRISONE. Amer. Journ. of Med. Scienc., 1919.
MURRAY. Journ. of Amer. Med. Assoc., 1920, vol. 75, n. 17, pag. 1133.
PAGNIEZ. Presse Méd., 1920, n. 7.
PARI e BELLONI. Gaz. Osp. e Clin., 1921, n. 8, pag. 91.
PETRAGNANI. Accad. med. fis. fior., 1921, (Sperimentale, 1921).
SABATINI. Policlinico, Sez. prat., 1921.
SCHEIDER. Inaugural Dissert. Universitätklinick di Greifwald, 1918.
SEERWALL. J. of Laboratory Clin. Med., St. Louis, 1917, n. 12.
RACKEMANN. J. of immunology, july, 1920.
RAMIREZ. J. of Amer. Med. Assoc., vol. 73, 27 sett. 1919.
SANOLFORT. Ibid., vol. 74, 15 mag. 1920.
SCHEPPEGRELL. New York Med. Journ., 1919, n. 19.
WALKER. Journ. of Amer. Med. Assoc., 18 sett. 1920.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. A. CECONI

Iperindacanemia e insufficienza renale

per il dott. PIETRO MARIN, assistente.

Il capitolo della *indacanemia* e rispettivamente della *iperindacanemia*, inaugurato dieci anni or sono, conta già un discreto numero di autori che vi hanno contribuito con osservazioni e ricerche ingegnose e conclusive. Non si può dire tuttavia concordino del tutto fra di loro le conclusioni finora registrate, qualche punto rimanendo ancora controverso. In un lavoro del dott. Fara, uscito da questo Istituto nel 1917, la questione è estesamente trattata dal punto di vista storico e critico; io non ne ricorderò, quindi, che i tratti essenziali.

Obermayer e Popper furono i primi, nel 1911, a fermare l'attenzione sulla presenza dell'indacano nel sangue, in quanto aveva rapporto con stati morbosi ben definiti. Studiando la ritenzione negli uremici, questi due AA. constatarono che la sostanza in parola era dimostrabile nel sangue della grandissima parte degli infermi esaminati, mentre nei sani, nei malati di altre malattie e nei nefritici stessi non in stato uremico, ciò non avveniva Onde la conclusione essere la indacanemia caratteristica dell'uremia ed in

ogni caso la sua dimostrazione dover deporre per una affezione renale in periodo uremico.

L'anno successivo Toisier e Berthelot, in Francia, ripetendo le ricerche con un metodo pressapoco identico a quello degli AA. precedenti, vennero agli stessi risultati. Essi propongono già di parlare di *iperindossilemia*, poichè la presenza pura e semplice di indossile nel sangue anche in condizioni ordinarie, dopo Karter era stata confermata nel 1904 da Hervieux nel siero di cavallo e dagli AA. stessi nel siero di cane, dove calcolarono, in condizioni normali, dei quantitativi corrispondenti a circa 4 millig. per litro. Ma anche Troisier e Berthelot trovano che il reperto di un aumento dell'indossile nel sangue nelle indagini sopradette non è costante, essendo mancato 3 volte fra i loro pazienti; inoltre essi affermano che potevasi incontrare iperindossilemia anche all'infuori di stati uremici. Circa il significato patologico, mentre gli AA. tedeschi prima ricordati, non credono dover attribuire alla presenza di indacano alcuna importanza all'infuori di quella legata al fenomeno della ritenzione in generale, pur non escludendo in modo assoluto una eventuale azione tossica, i francesi pensano che la iperindossilemia, sia essa dovuta ad aumentata formazione od a ritenzione, deve avere gran parte nel determinismo di certe lesioni viscerali croniche, specie nella arterite cronica con o senza ateroma.

Due anni più tardi Dorner conferma le conclusioni di Obermayer e Popper, riscontrando essere la presenza di indacano nel sangue presso che specifica della uremia e vi annette, come già questi due AA., grande importanza dal punto di vista pronostico, essendo sovente indizio di morte vicina.

Contemporaneamente Tschertkoff, modificando il metodo di Obermayer, riesce a dimostrare che l'indacanemia non è di necessità legata allo stato uremico, ma è invece in stretta dipendenza della ritenzione dell'azoto ureico. Non manca mai quando questo raggiunge i gr. 1,5, ci sieno o non ci sieno già in atto fenomeni uremici. La dimostrazione dell'indacano nel sangue ha, secondo Tschertkoff, il vantaggio sulla determinazione dell'N, che, mentre questo sotto la influenza della dieta, dell'anoressia, del vomito, ecc., può diminuire, quello si dimostra assai più tenace e rimane sempre buon testimonio dell'insufficienza renale. L'A. cercò anche di giungere a determinazioni quantitative, mediante confronti colorimetrici, ma poichè in un lavoro posteriore toglierà egli stesso ogni importanza a questa ricerca, ritengo inutile di parlare qui di una tale particolarità. Il fatto fondamentale stabilito da Tschertkoff e che segna un primo svolto nella questione, è che l'indacanemia è sinonimo di azotemia e che mai si riscontra quella senza che nello stesso tempo sia in atto anche questa. Nei reperti di questo A. trovano, pertanto, spiegazione molti fatti rimasti oscuri nelle osservazioni degli AA. precedenti e cioè la mancanza di indacano riscontrata da Obermayer e Popper e da Toisier e Berthelot in parte dei loro pazienti in preda ad uremia; la sua presenza, invece, in casi non in stato uremico.

Circa tre anni più tardi, procedendo collo stesso metodo di Tschertkoff, Quadrone e De Matteis in Italia, descrivono la indacanemia quale episodio sopratutto delle nefriti primarie e secondarie, ma che può incontrarsi anche nelle aortiti, nelle arteriosclerosi viscerali, negli scompensi cardiovasali, arteriosi e valvolari. Essi concludono, tuttavia, la presenza costante di indacano nel sangue esser sempre indice di insufficienza renale e poter la sua determinazione quantitativa (colorimetrica) sostituire, con grande economia di tempo, il dosaggio dell'urea, corrispondendo una tinta bleu tenue a circa gr. 0,70-1 di questa; una tinta di media intensità a circa gr. 1,5-2 ed una tinta intensa a gr. 2,5 ed oltre.

Il pronostico peggiora nella stessa gradazione.

I vari risultati adunque presi nel loro insieme si corrispondono abbastanza bene; se si riguardano però dal punto di vista del contributo effettivo da essi apportato all'indagine clinica, la loro importanza resta ancora del tutto in secondo ordine. Come indice di lesa funzionalità renale, l'indacanemia compare infatti, quando le alterazioni dell'organo sono già talmente progredite da imporsi di per se stesse. Ora non è tanto lo stabilire disturbi grossolani, alterazioni stabili di organi ormai profondamente lesi, che ha importanza, quanto piuttosto i primi stadi, le alterazioni funzionali iniziali degli organi stessi. E poichè, non solo per essere dimostrato, ma per logica presunzione, l'indacano doveva rappresentare un costituente normale del sangue, doveva pure sorgere suggestivo il pensiero che, ove fosse possibile disporre di mezzi di indagine più sensibili di quelli in uso, forse si sarebbe arrivati ad ottenere nelle minute variazioni quantitative del contenuto indacanico del sangue, degli indici assai più fini dello stato funzionale del rene. Con tale intento Haas, fin dal 1915, applicò a queste ricerche il metodo introdotto da Jolles per le urine, metodo che si fonda sulla reazione del timolo sui liquidi contenenti indacano e che è da 4 a 5 volte più sensibile di quello di O. e di T. Una serie di ricerche praticate in questo senso portarono l'A. ai seguenti risultati: l'indacano è sempre presente nel sangue dell'uomo sano in quantitativi che variano da 0,026 a 0,085 millg. per % di siero. Le malattie che si accompagnano ad aumentata formazione di indacano inducono variazioni in più solo di poco conto, che arrivano come massimo, secondo Haas, a 0,130 millg. %; una sola volta quest'autore osservò, in un caso di ileo, dei quantitativi pari a millg. 0,150 %.

Cifre superiori a quest'ultima e, ove siano escluse malattie che si accompagnano ad aumentata formazione di indacano, anche quelle superiori ai millg. 0,130, devono essere attribuite a ritenzione, quindi riguardate come altrettanti indici di alterata funzione renale. Conclusioni, che mentre da un lato venivano a dimostrare essere utilizzabile la determinazione quantitativa dell'indacano nel sangue, dall'altra tradivano la insufficienza del metodo di O. e P. perchè incapace di svelare quelle alterazioni leggere che si documentano con valori indacanemici da millg. 0,150 a 0,320 %. Affermazioni così

categoriche non trovano conferma nelle ricerche successive di Rosenberg, il quale riscontrò che la iperind. nei sani di reni raggiunge non di rado valori che di solito si incontrano nei nefritici azotemici. Entro limiti altrettanto estesi si aggira la iperind. dei malati di reni con contenuto normale di urea nel sangue. Nei nefritici con azotemia (fino a gr. 1,5 % di urea nel sangue), un certo parallelismo, relativo soltanto, non assoluto, esiste fra azoto ed indacano ed i valori di quest'ultimo rimangono in genere più elevati che non nei sani di reni e nei nefritici senza ritenzione azotata. Ma i rapporti sono così fatti che nei non malati di reni si possono avere iperind. altrettanto alte e spesso di più che non in azotemici con gr. 1 % di urea. L'A. pertanto nega ogni importanza clinica alla reazione di Jolles, essendo la sua importanza per le piccole iperind. dei nefritici svalutata dagli alti valori indacanemici riscontrabili anche nei sani e dichiara essere soltanto utilizzabile la reazione di Ob.-Tsh., come quella che, con grande costanza, cade positiva solo quando si avverino le circostanze da Tschertkoff indicate (urea = gr. 1,5 per cento), cioè soltanto quando c'è azotemia e iperindacanemia.

L'Haas ha ribattuto energicamente le conclusioni del Rosenberg, avanzando anche il dubbio, se non siano in gran parte dovute ad errori di osservazione. Cerca poi dimostrare come alcuni dei risultati di questo A. sono soltanto in apparenza in contraddizione con le leggi da lui formulate. Così un elevato contenuto di urea senza corrispondente aumento di indacano nel sangue, ove non sia dovuto alla scarsa purezza dei reagenti, può stare in rapporto o con l'alimentazione, o con la stasi nel circolo se si tratta di cardiaci, o con dei fattori non ancora ben chiari. Se poi è veramente alla dipendenza della ritenzione renale, deve attribuirsi al fatto che, essendosi questa istituita di recente ed in modo acuto, il ricambio materiale ha fornito alla stasi assai più rapidamente il materiale ureico, che non le trasformazioni batteriche lo indacano. Nè può sorprendere il fenomeno inverso; anzi contribuisce vieppiù a valorizzare l'importanza della iperind. come indice di insufficienza renale con tendenza alla ritenzione; forse sono qui in giuoco delle differenze specifiche nella secrezione del rene di fronte alle varie sostanze. Tschertkoff, alla sua volta, proseguendo nelle indagini, servendosi anche del metodo di Jolles, fa noti nel 1917 i suoi nuovi risultati che sostanzialmente concordano assai bene con quelli di Rosenberg. Dichiara infatti inutilizzabile la reazione di Jolles perchè obbliga ad avere molto siero a disposizione, esige molto tempo, non è molto precisa nè per il dosaggio, nè per il giudizio circa il limite dei valori patologici, avendosi una reazione positiva con 2,5 cc. di filtrato (= 0,250 millg. % circa), sia in casi patologici che normali; infine perchè il dosaggio è inutile. La inutilità del dosaggio risulta dal fatto, che quando l'indacanemia raggiunge il tasso dosabile con il suo metodo (da 2,5 a 3 millg. per cento) la ritenzione è un fatto acquisito; che vi siano alcuni milligrammi di più ciò dipenderà dalla produzione dell'indacano, non dal grado della insufficienza. Per la prognosi quello che ha valore è soltanto la forma della

nefrite, perchè una iperind. che compare in una nefrite acuta ha un significato di gran lunga meno sfavorevole che quella di una nefrite cronica, dove è quasi sempre indizio di morte a breve scadenza. In un successivo lavoro occupandosi, con Heim, delle forme cliniche dell'uremia, insiste nuovamente sugli stretti rapporti che intercorrono fra ritenzione indacanica e ritenzione ureica, perchè iperind. manca sempre, sia nelle forme cloremiche, od eclamptiche di Volhard, sia nella pseudo-uremia o nell'arteriosclerosi.

In una comunicazione fatta all'Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 19 dicembre 1919, Lattes ha dimostrato la possibilità di usufruire della dimostrazione di una ritenzione di indacano, come sussidio per accertare le cause di morte dal punto di vista medico legale. Dà la preferenza al metodo di Jolles, concludendo che quando si ottenga una distinta reazione con quantità di siero o di trasudati fortemente inferiori alla norma potrà costituire un pregevole segno dell'insufficienza renale ed eventualmente della morte uremica, specie se coincide con una evidente diminuzione del tasso indosillico nelle urine.

In una recente pubblicazione Van Vloten indica, come Haas, nelle iperindacanemie superiori a millg. 1,4 % un indizio certo di insufficienza renale; inoltre nota anch'egli come non di rado nelle nefriti acute la iperindacanemia è preceduta da azotemia, mentre di solito avviene l'inverso nelle forme croniche.

Di guisa che, a voler riassumere, la questione rimane ancora aperta, vertendo principalmente intorno ai seguenti quesiti: si danno oppur no delle iperind. leggere, che non sono svelate dalla reazione di O. e T. ed apprezzabili soltanto col metodo di Jolles, le quali ripetano la loro causa da circostanze, l'aumentata formazione di indacano ad es., che non sono l'insufficienza renale? La insufficienza renale di grado leggero, quale ordinariamente si diagnostica, in base ad un complesso di dati clinici e di laboratorio, si accompagna sempre ad alterazioni quantitative del tasso indacanico del sangue? Infine — come corollario —: la determinazione quantitativa dell' indacano, anche nelle condizioni le più favorevoli per essere al riparo da eventuali influenze di una maggior produzione, può essere sufficiente per farci ammettere o negare una insufficienza renale in senso azotemico?

***

Partendo da queste premesse, per consiglio del prof. Ceconi, ho praticato delle ricerche sui pazienti che durante l'anno 1920-21 furono ospiti della Clinica Medica Propedeutica di Torino, avendo avuto speciale riguardo alle affezioni renali, ai cardiaci scompensati, alle malattie infettive, ed a quelle in genere che maggiormente sono incolpate di abnorme formazione di indacano da una parte e di compromettere il rene nella sua integrità anatomica e funzionale dall'altra. Non mi soffermerò sui particolari tecnici, essendo stati

descritti ambedue i metodi, quello di Ob.-T. e quello di Jolles, nel citato lavoro del Dr. Fara. Per il dosaggio, con il metodo di Jolles, ho seguito il sistema indicato dal Rosenberg, cioè quello delle diluizioni fino a scomparsa della reazione, sfruttando il principio che questa è sensibile per milligrammi 0,0032 di indacano presenti nella quantità di liquido in esame. È vero che Haas attribuisce in gran parte alla insufficienza ed alla imprecisione di un simile procedimento le conclusioni, così discordi dalle proprie, cui è giunto l'A. anzidetto. Non credo tuttavia che, qualora le diluizioni siano fatte con rigorosa cura, le cause di errore debbano essere eccessivamente grandi, almeno non di gran lunga più sensibili di quelle che si accompagnano, in genere, anche ai metodi colorimetrici, di cui si è giovato Haas. D'altra parte non mi fu possibile avere l'indolignone sintetico, che questi usò per la preparazione delle soluzioni campione. Lattes ha fatto dei tentativi con soluzioni di jodio in cloroformio, ma, come egli stesso confessa, non ha potuto arrivare ad alcun risultato pratico. Per ovviare in parte all'inconveniente di cui Tschertkoff ha fatto colpa a questo procedimento, cioè dell'impiego di grandi quantitativi di siero, ho creduto opportuno di partire non da 10, ma da 5 cc. di filtrato, rappresentando appunto, secondo Haas, una reazione positiva in questa dose i limiti delle iperind. dei non malati di rene (milligrammi 0,128 % circa). Un risultato negativo così ottenuto può dispensare sen'altro da ulteriori saggi in quantità più grandi, poco interessando le variazioni che avvengono entro i confini della norma. Se la reazione invece è positiva si scende gradatamente e non sarà difficile dall'intensità della tinta intuire il grado di diluizione che si può senz'altro provare. Preparando allora 3 o 4 provette con quantitativi scalari, a differenze di 1/2 cc., si potrà vedere con sufficiente esattezza a qual punto la reazione scompare. Con questo sistema non occorrono più di 10-12 cc. di filtrato per una prova completa; bastano per ciò anche piccole sottrazioni di sangue le quali si possono ripetere anche a breve distanza, senza molestia soverchia da parte dei malati. Sebbene Haas affermi che neppure le abnormi ingestioni di carne che, di solito, inducono una notevole iperproduzione di indacano, influiscono in modo apprezzabile sulla indacanemia, tuttavia, anche per reperti del tutto opposti segnalati da Rosenberg, tutte le prove destinate al confronto le ho praticate sul sangue a digiuno. Solo saltuariamente, allo scopo di rendermi conto se degli sbalzi notevoli possono essere determinati dall'influenza dei pasti, ho fatto cadere delle prove anche durante il periodo avanzato della digestione. Ciò sopratutto nelle malattie dell'apparato digerente. Precauzione indispensabile si è che i pazienti non pratichino da qualche tempo cure iodiche, perchè la presenza dello jodio altera non solo i risultati forniti dal metodo di Jolles, ma, secondo Tschertkoff, anche quelli ottenuti con il metodo di Ob.-T.

Gli ammalati su cui ho condotto le ricerche sommano complessivamente a 120: per comodità di esposizione li ho distinti in: 1° ammalati per svariate

forme morbose; 2° ammalati per forme gastro-enteriche; 3° cardiaci scompensati ed ammalati di forme infettive, come quelli in cui maggiormente il rene è tratto in simpatia; 4° nefritici.

Il primo gruppo comprende 10 infermi nei quali, nè clinicamente nè anamnesticamente, erano sospettabili lesioni renali. L'indacano nelle urine, ricercato con i metodi consueti di laboratorio, ha avuto comportamento saltuario; talvolta fu presente anche in quantità notevoli. La reazione di Jolles nel siero prelevato a digiuno non mi è mai risultata positiva in 5 cc. di filtrato; saggiando quantitativi più forti, quando avevo materiale a disposizione, compariva talvolta a 7, altre a 9 cc.; ma non tanto di rado, restava assente anche in 10 cc. Due casi fecero eccezione: un diabete mellito, a dieta quasi esclusivamente carnea, che in una prova fatta sul sangue a digiuno diede reazione positiva in 4 cc. (millg. 0,160 %); in una seconda praticata 4 ore dopo il pasto, positiva in 3 cc. (millg. 0,210 % circa). L'indacano nelle urine tutte e due le volte si rivelò alla reazione di Ob. in quantitativi scarsi (+); è però da tener conto della cospicua poliuria (circa 5 litri giornalieri). Il 2° caso riguarda un malarico, per il momento senza accessi febbrili, il quale nell'unica prova che fu possibile fare, presentò reazione positiva in 3 cc. di filtrato del sangue digiuno. Contemporaneamente era in atto anche un'intensa indacanuria.

Il gruppo delle malattie gastro-enteriche comprende: 10 cancri dello stomaco (5 del piloro), in 4 dei quali fu accertata anche la diffusione al fegato ed in uno anche estesamente all'omento e vie biliari; una calcolosi epatica con reperto al tavolo operatorio, di cancro delle vie biliari in via di sviluppo; 4 casi di tubercolosi peritoneale; 2 casi di ittero catarrale, 1 di atrofia giallo acuta; 1 caso di Megacolon con sindrome di stenosi bassa dell'intestino. Complessivamente 19 casi; in tutti era fuori questione una concomitante nefropatia. Siccome neppure in queste forme la indacanuria si presenta intensa in modo continuativo, e nei miei malati, non tanto di rado la reazione è segnata positiva con una + soltanto, per avere un criterio di guida eseguivo di volta in volta la ricerca sulle urine raccolte nelle 2 ore in cui cadeva il salasso, come si procede nella pratica della costante di Ambard. Una iperind. dimostrabile col metodo di Jolles non mi fu mai dato di incontrare in nessuno di questi pazienti e ciò indifferentemente se il sangue fosse stato preso a digiuno oppure dopo il pasto. E due volte soltanto la reazione mi risultò positiva in 5 cc. di filtrato. Di queste forme morbose sono specialmente quelle del fegato che sono state da qualche A. ritenute capaci di portare ad una iperind. o perchè si associano a grave insufficienza antitossica dell'organo (Quadrone e De-Matteis), oppure perchè portano ad una inibizione dei poteri ossidativi del sangue, della capacità quindi di distruggere l'indacano (Moraczewski ed Herzfeld). Nel mio caso di atrofia giallo-acuta, in cui certo la insufficienza doveva essere massima, un salasso praticato il giorno prima della morte non mi diede reazione positiva nemmeno in 10 cc. di filtrato (milligrammi 0,064 %).

Il 3° gruppo comprende 14 cardiaci scompensati, 4 casi di tifo addominale, 2 di polmonite crupale. Tranne che in due, malgrado sintomi di sofferenze renali (albuminuria più o meno intensa, talvolta anche cilindri e cellule renali) in nessuno mancasse, anche in questi casi i reperti non furono diversi da quelli avuti nei casi precedenti. Le eccezioni riguardano: una puerpera, proveniente dalla Maternità in preda a gravi manifestazioni di scompenso cardiaco in cui la reazione di Jolles nel sangue a digiuno fu positiva in 3 cc. di filtrato (millg. 0,210 %). Ripetuta la prova dopo che le condizioni si erano alquanto migliorate e la diuresi ristabilita, il risultato fu positivo appena verso gli 8 cc. (millg. 0,08 %).

Il secondo caso è dato da un paziente affetto da enfisema polmonare e miocardite, accolto in preda a forte agitazione, ortopnea con tendenza al respiro periodico, polso frequente ed aritmico, cuore dilatato, fegato debordante e dolente. Orine circa 1000 cc. nelle 24 ore, D=1022, albumina a 1 ‰ indacanuria intensissima (+ + + +), nel sedimento qualche cilindro granuloso, globuli bianchi e cellule renali non numerose. Nei primi tempi reazione di Jolles nel sangue a digiuno positiva in 3 cc. di filtrato. Ripetuta però per due volte la ricerca dopo che era subentrato il miglioramento, ogni traccia di iperind. era scomparsa. In ambedue i pazienti l'azoto residuo nel siero si dimostrò entro i limiti della norma (35-40 millg. %).

Il 4° gruppo comprende 11 casi, alcuni dei quali ho potuto seguire lungamente, altri invece per breve periodo soltanto. Per questi ritengo opportuno riassumere i dati principali nella seguente tabella:

Ammalati senza aumento di N. nel sangue.

N. d'ordine	Diagnosi clinica	Orine		Sangue			K di Ambard
		Indacano	Urea gr. nelle 24 ore	Indacano millgr. %	N. Residuo millgr. %	Urea gr. ‰	
1	F. A. - Nefr. ac. emor. che dura da un mese.	+++	23.77	— 0.128		0.31	0.058
2	A. F. - Nefr. par. cronica. Orine scarse.	tracce		— 0.128	35		
3	R. S. - Nefr. di passaggio. Press. art. elevata. Orine abbondanti.	tracce	12.67	— 0.128		0.40	0.160
4	B. M. - Rene grinzo con arter. scl. diff. e press. art. elevata. Orina normale quant. stazionario.	ass.	11.88	0.210		0.40	0.179
		+	13.47	0.160		0.42	0.155
5	N. P. - Rene grinzo prim. Press. art. elevata. Orine abbondanti. Stazionario.	+	17.35	0.180		0.45	0.120
		ass.		— 0.128	38		
	Ammalati con aumento di N. nel sangue.						
6	G. D. - Rene grinzo Uremia cronica. Press. art. elevata. Orine abbondanti.	+		1.28		.5	
7	F. A. - Albuminurica da 3 anni. Press. art. legg. elevata. Orine quantità normale.	tracce		0.210	50		
8	B. F. - Nefr. emorr. riacut. da 2 anni. Press. art. normale. Orine scarse.	++	12.75	0.210		.56	0.144
	Id. Condizioni migliorate. Orine aumentate e ritornate normali.	tracce	13.66	— 0.128		.52	0.130
9	G. E. - Nefr. di pass. Press. art. elevata. Orine abbondanti. Condizioni stazionarie.	+		— 0.128	53		
		ass.	13.94	0.160		.60	0.190
		tracce	14.57	— 0.128		.63	0.194
10	T. C. - Rene grinzo prim. Press. elevata. Orine quant. norm. Insufficienza aortica.	+		0.180	57		
	Id. Condizioni un po' migliorate.	+	17.89	— 0.128		1.04	0 230
11	C. G. - Rene grinzo prim. Press. art. elevata. Orine abbondanti.	+	13.09	0.250		0.70	0.230

***

Volendo ora dal complesso dei fatti esposti venire a delle conclusioni di indole generale, appare anzitutto doversi ammettere che il tasso indacanico del sangue è, in condizione di norma, sempre in quantitativi tali da non essere avvertiti con la reazione di Jolles in 5 cc. di filtrato, cioè al disotto di millg. 0,128 % di siero. Ed in verità i dati concordano non soltanto con quelli avuti da Haas, ma anche con quelli di Rosenberg. Ogni qual volta quindi si riscontri una quantità maggiore è indizio che siamo di fronte ad una iperind. La quale deve avere delle cause ben definite, avendo veduto che la

indacanemia è ampiamente indipendente, sia dall'influenza dei pasti, che dalle più svariate forme di malattie. Tali cause, secondo Haas, restano confinate alla insufficienza dell'emuntorio renale, solo eccezionalmente ed in limiti assai ristretti potendo il fenomeno essere legato a circostanze morbose d'altra natura. Secondo Rosemberg, invece, accanto all'insufficienza renale sta anche la maggior produzione dell'indacano stesso sia in conseguenza di determinati stati morbosi, sia per diete speciali. E ciò per limiti abbastanza ampi, di modo che ogni criterio di orientamento rimane privo di solida base. Queste vedute troverebbero conferma anche nelle osservazioni su cui ho succintamente riferito. Infatti, sebbene 4 volte soltanto su 100 e più casi, si è avuta una netta iperind., là dove una vera nefrite non era certo il caso di sospettare e tanto meno in periodo di ritenzione azotata. Un dubbio potrebbe sorgere. Nei due primi pazienti manca ogni indizio clinico di sofferenza renale. Si sà però con quale frequenza nei diabetici il rene presenti lesioni, talvolta anche gravi. Nell'anamnesi del malarico c'è l'alcoolismo e la sifilide curata a lungo con preparati mercuriali. Nei due secondi il reperto urologico è molto significativo. Di più, nell'enfisematoso abbiamo una pressione nettamente superiore alla norma (160 RR.); nella cardiaca gran parte di 8 gravidanze sono decorse con disturbi notevoli ed edemi imponenti e le due ultime terminate con parto prematuro. Non potrebbe sospettarsi che in questi casi sia in giuoco, solo in via relativa, una insufficienza verso quantitativi abnormi di indacano nel circolo? Nell'ultima paziente manca in realtà, come indizio di aumentata formazione, un'intensa indacanuria. C'è però l'oliguria (400 cc. nelle 24 ore), la quale giustificherebbe sempre il pensiero che il rene, per i perduti poteri di aumentare la concentrazione, non sia capace di liberare completamente il sangue dagli apporti, anche normali, di indacano, in scarsa quantità di secreto. I sospetti si rinforzano anche per il fatto, che nei numerosi altri casi che presentarono indacanurie intensissime, non ho mai potuto sorprendere accenno alla più modesta iperind. Per cui sulla possibilità che ad una iperindacanemia, sia pure solo di grado leggero, si possa arrivare anche con rene completamente integro, i miei casi non permetterebbero di concludere in modo assoluto.

Passando alla seconda parte della questione, si è veduto che, mentre da alcuni è ritenuta la iperind. come uno dei fenomeni che più fedelmente interpretano la insufficienza renale in senso azotemico, rare essendo le eccezioni (Haas, Becher), da altri non si riconosce alcuna costanza di rapporti, entro un determinato limite, fra ritenzione indacanica e ritenzione ureica (Rosenberg, Tschertkoff). I casi da me esaminati sono, a questo riguardo, molto dimostrativi. Un semplice sguardo alla tabella ci dice subito che in realtà il contenuto in indacano del sangue non va sempre parallelo alla ritenzione dell'azoto. È stato — è vero — dimostrato che per la tendenza dei corpi azotati a raccogliersi, in primo tempo, nei tessuti, anzichè nel sangue, come avviene per l'indacano (Becher) un tasso normale di urea non può farci

escludere la ritenzione. Per questo motivo, tutte le volte che mi è stato possibile ho voluto determinare anche la costante ureo-secretoria secondo Ambard, la quale, se non può valere come criterio assoluto di azotemia, rappresenta però un indice sensibilissimo dello stato anormale in cui si svolge la secrezione ureica. Ma, anche non volendo tener conto dei reperti avuti nei casi con sola costante elevata, non mancano i casi in cui i fatti sono nettamente delineati. Così i N. 8-9 e 10 della tabella. Nel 1° si trova, nell'esame praticato subito dopo l'ingresso in clinica, una iperind. di 0,210 millg. %, con urea a grammi 0,56 %; 10 giorni dopo, a sintomatologia già di molto attenuata, non si rinviene traccia di indacano se non in 8 cc. di filtrato (= 0,080 millg. %), mentre l'azotemia è ancora a grammi 0,52 %. Nel 2° rimasto sempre in condizioni stazionarie con urea a gr. 0,60 % in una soltanto, delle tre ricerche praticate, si trova reazione positiva in 4 cc. (= 0,160 milligrammi %), nelle altre 2 negativa in 5 cc. Nel 3°, infine, pure stazionario, dopo essere stata positiva, la prima volta, in 3 cc. con azoto residuo a milligrammi 52 %, cade la seconda negativa in 5 cc. mentre l'urea è a gr. 1,04 % e la cost. di A. = 0,230. Rosenberg avrebbe notato che, quando le azotemie vanno a guarigione assai spesso l'indacano e la creatinina tornano alla norma molto più presto che non l'urea. Fra questi casi potrebbe trovar posto il primo di questi ultimi, dove il miglioramento fu progressivo e la paziente venne dimessa in condizioni molto buone. Nei casi, però, che rimangono stazionari dovrebbe invece verificarsi il rapporto inverso; perchè se, come è stato notato, le misure dietetiche possono ridurre a valori normali l'urea, anche se salita a cifre elevate, poco o nulla le stesse influirebbero sull'indacano. Si potrebbero, qui, ammettere quelle differenze specifiche nel potere secretorio del rene di fronte alle varie sostanze, cui pensò Haas. Ma, per quanto attraente, fin tanto che la fisiologia e la fisio-patologia dei processi intrarenali ci rimangono così oscure, ogni ipotesi su questo campo deve lasciarci in diffidenza. Il fenomeno complesso della funzione renale non si piega ad una interpretazione univoca. Non è possibile — mi pare — prescindere da tutta una serie di influenze intrinseche ed estrinseche, estremamente variabili da individuo ad individuo e da un periodo all'altro, che dominano la capacità di adattamento del rene stesso. Il comportamento della indacanemia ne costituisce, ancora una volta, la prova. Non bisogna, infatti, dimenticare che la formazione dell'indacano è in dipendenza, non di processi strettamente obbligatori per la vita dell'organismo, ma del tutto accidentali. Per cui non si può riguardarne il meccanismo della eliminazione con unilateralità di concetti, come se in nulla decidesse la quantità, in cui, nel determinato momento, esso viene formato. Credo sia stato appunto in forza della importanza di questi fatti che Rosenberg ha sentito il bisogno di sospettare un certo rapporto causale fra azotemia ed aumentata formazione di indacano, perchè è impossibile ritenere che una sostanza, la quale è soggetta ad oscillazioni così forti, possa portare a delle manifestazioni che non siano anch'esse estremamente mutevoli.

Ritornando per tanto ai sopra riferiti miei casi, mi sembra che, ove si tenga conto dell'influenza in senso favorevole esercitata da un complesso di circostanze, igieniche e terapeutiche, non solo sulla funzionalità renale, ma altresì sui processi che presiedono alla formazione della sostanza incriminata, non possono sorprendere i reperti da me riferiti.

Credo quindi di poter affermare che nell'insufficienza del rene, fin tanto che questa si mantiene di grado leggero, l'indacanemia ha comportamento incostante, in dipendenza principalmente della variabilità dei rapporti fra il potere escretorio ed i quantitativi di sostanza da eliminare. E se ho dovuto lasciare in dubbio l'esistenza di iperind. lievi, indipendenti in modo assoluto da ogni intervento renale, mi sembra dover negare che la mancanza di iperind. possa, anche nei casi non acuti, farci escludere un'insufficienza renale in senso azotemico.

Ho potuto osservare un caso soltanto con azotemia rilevante (gr. 2,5 % di urea), che andò a morte in breve tempo in preda a fenomeni di uremia cronica. Mi diede la reazione di Jolles positiva in 1/2 cc. di filtrato (milligrammi 1,28 %) e quella di Ob.-T. già evidente in 2 cc. % del filtrato stesso. In tutti gli altri casi quest'ultima reazione mi risultò sempre negativa, anche nel paziente che presentò reazione di Jolles positiva in 2,5 cc. di filtrato. Nulla posso dire quindi del comportamento della iperind. in queste forme gravi di insufficienza renale che, del resto, esulavano dagli scopi delle mie ricerche. È in ogni modo assai verosimile che quando l'insufficienza arriva ad un determinato grado del suo progressivo decorso, anche l'esito delle ricerche diventi più costante, perchè allora l'incapacità eliminatoria si fa, per così dire, assoluta e non più influenzabile da interventi igienici e terapeutici. Che non appena si verifichino queste circostanze, anche la iperind. dalle oscillazioni dianzi descritte, passi subito a tassi elevati ed acquisti uniformità di andamento, è anche da presumersi, per le ragioni stesse, per le quali, secondo Ambard, l'urea oscilla per tanto tempo tra gr. 0,50 ed 1, mentre poi rapidamente sale da 1 a 2-3 gr. %. Ma allora non mancano accorgimenti anche più alla portata di mano per renderci conto del disordine funzionale del rene. Di guisa che è da domandarsi se l'unico vantaggio che ci può derivare dalla dimostrazione di una iperind. non resti forse ancora quello, già affermato da Ob. e P., di poter decidere, cioè, nei casi speciali, se si tratta di vero accesso uremico piuttosto che di una pseudouremia.

Ed anche qui con le dovute riserve relative principalmente al fatto, messo in luce fin dalle sue prime ricerche, dallo Tschertkoff, che la iperind. non è fenomeno obbligatorio per lo scoppio dell'accesso uremico, che può cogliere i pazienti in modo improvviso, anche in condizioni di relativo benessere e sopratutto senza che una ritenzione, come ordinariamente si rileva, sia già in atto. La iperind., fenomeno essenzialmente secondario alla ritenzione, non ha per sè, alcun significato patologico all'infuori di quello di tradire la incapacità dell'emuntorio renale a liberare il sangue dalle scorie che vi si accumulano.

Rosenberg ha avanzato l'ipotesi che, forse, procedendo a determinazioni quantitative contemporaneamente sul siero e sulle orine, con l'indirizzo proposto da Ambard per l'urea, si potranno conseguire risultati di reale valore. Ma a tale scopo sono indispensabili mezzi di dosaggio assai più precisi di quelli finora in uso.

CONCLUSIONI.

L'indacanemia negli ammalati con reni integri, si dimostra indipendente dalla quantità in cui si produce l'indacano.

Una iperindacanemia dimostrabile col metodo di Jolles (da mg. 0,130 % a 0,320 %), anche in presenza di una intensa indacanuria, deve fermare il nostro sospetto per lo meno su di uno stato di diminuito rendimento del rene, pur mancando sintomi manifesti di vera nefropatia.

Leggere iperindacanemie così fatte costituiscono un reperto frequente nei nefritici, sia o no già rilevabile un aumento dell'N nel sangue. Ma il fenomeno non è costante e sopratutto si dimostra mutevole, fino alla scomparsa, da un periodo all'altro, anche a breve distanza di tempo. Ciò presumibilmente in rapporto alla variabilità delle circostanze che determinano il fenomeno stesso, intrinseche al rene in parte, in parte estrinseche.

La reazione di Jolles, pertanto, come saggio delle fini alterazioni funzionali del rene fallisce al suo scopo, perdendo gran parte della sua importanza nell'indagine clinica.

LETTERATURA.

AMBARD. *Physiologie normale et path. des Reins.* Paris, Masson, 1920.
BECHER. Deut. Arch. f. Kl. Med., Bd. 129.
ID. Ibid., 134.
DORNER. Ibid., 113.
FABRA. Il Policlinico, Sezione Medica, fasc. 9 e 10, 1917.
HAAS. Münch. Med. Woch., 1915, n. 31.
ID. Deut. Arch. f. Kl. Med., Bd. 119.
ID. Ibid., 121.
JOLLES. Zeit. f. physiol. Chemie, Bd. 94, 1915.
LATTES. Arch. di Farmac. sper., ecc., vol. 28, 1919.
ID. Giorn. Accad. Med. Torino, 1919, pag. 447.
MORACZEWSKI ed HERZFELD. Zent. Blatt f. inn. Med., 1911, n. 51.
OBERMAYER u. POPPER. Zeit. f. Kl. Med., Bd. 72, 1911.
ROSENBERG. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 79, 1916.
ID. Münch. Med. Woch., 1916, n. 4.
ID. Ibid., 1916, n. 26.
ID. Deut. Arch. f. kl. Med., Bd. 123.
TROISIER e BERTHELOT. Compt Rend. Soc. Biol., 1912, pag. 269 e 309.
TSCHERTKOFF. Deut. Med. Woch., 1914, n. 36.
ID. Rév. Méd. Suisse Rom., vol. 37, 1917.
TSCHERTKOFF e HEIM. Rév. Méd. Suisse Rom., vol. 38, 1918.
VAN VLOTEN. Neder. Tydsh. d. Genesk., 1920, n. 7.

Roma, 1922 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXIX Roma, 1° Maggio 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. G. MINGAZZINI

Sindromi neuropsichiche nei fiutatori di cocaina

per il dott. FRANCESCO SABATUCCI.

Avendo esaminato negli ultimi anni molti individui dediti al fiuto della cocaina, mi è sembrato utile raccogliere quanto concerne questa dannosa pratica, sì diffusa in tutti i paesi, cercando di prospettare ciò che interessa non solo il medico e lo specialista, ma anche l'igienista ed il sociologo.

Per diverso tempo si è parlato di cocaina e di cocainismo come una curiosità di salotto, o come una rara evenienza clinica; ma oggi la nefasta abitudine ha talmente varcato i limiti dell'ambiente cui in principio era circoscritta da interessare il medico per la pratica quotidiana ed il sociologo ed il legislatore per i provvedimenti da formulare.

Sulla base della letteratura straniera — assai più ricca in proposito della nostra — e con le notizie da me raccolte, accennerò dapprima brevemente alla storia del cocainismo, con speciale riguardo al cocainismo in Italia; quindi esporrò tutto il materiale clinico che in quattro anni di studio sull'argomento ho potuto raccogliere. Cercherò infine di ilustrare le dannose conseguenze del

tossico sull'organismo, dividendo il danno sugli organi della vita vegetativa da quello sugli organi della vita di relazione e discuterò anche quanto dal punto di vista medico legale è connesso con l'interessante argomento.

Coca, cocaina e cocainismo.

La coca è un piccolo arbusto dalle foglie di un verde pallido, delicato e traslucido, che vive nel Perù e nella Bolivia. È noto che le foglie della coca sono in uso da tempo antichissimo presso gli indigeni dell'America del Sud, che la considerano come la pianta divina per eccellenza, tanto da chiamarla senz'altro appellativo «l'Albero». Per gli indiani delle Ande la coca è una divinità, sacro è il posto ove l'albero cresce. Al Dio superio — il Sole — si fa offerta di coca. Essi trovano nelle foglie masticate un mezzo atto ad accrescere la resistenza alla fatica muscolare, ad attutire la sensazione della fame, a provocare uno stato di piacevole eccitazione giuliva. Ma la coca è per loro anche l'unico medicamento che possa combattere sulle Ande il «Sorocho» — male di montagna — e che prevenga tutte le malattie. Per tutti questi meriti ed attributi la cultura organizzata e razionale della coca rimonta agli antichissimi tempi.

Attualmente però, oltre alle grandi coltivazioni dell'America del Sud, che permangono sempre di carattere alquanto primitivo, la coca si coltiva su larga scala e in modo assai migliore nell'isola di Giava.

La cocaina è uno degli alcaloidi contenuto nelle foglie dell'arbustro nella proporzione del 0.50 %, e la identificazione dell'alcaloide e il nome assegnatole è dovuto al dottor Alberto Nieman, che nel 1859 istituiva una serie di ricerche sulle foglie di coca portate in Europa dal Perù dal dott. Scherzer. Successivamente John, M. Maisch, Woehler e Losse completarono l'identificazione dei vari principi attivi della coca.

Questi furono così riassunti:

1° Cocaina e suoi omologhi, come la cinnamylocaina, l'isatropaylocaina, l'homocaina e la tropocaina.

2° Una base: l'ecgonina.

3° Un composto intermedio: la bensoylecgonina.

4° Un liquido volatile, oleoso: l'hygrina.

5° Un acido tannico di coca.

6° Un corpo simile alla cera: la cocamina.

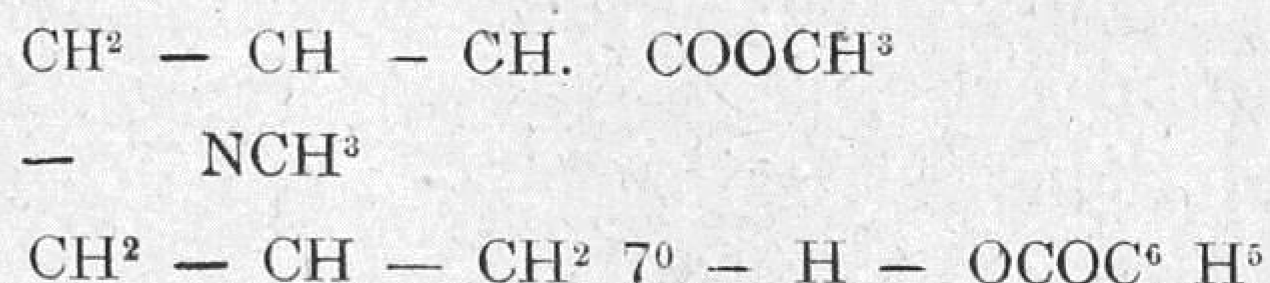
7° Un corpo grasso: la cocetina.

8° Un prodotto del gruppo colesterinico: la palmytilbamyrina.

In seguito Laborde (1884) distinse nella cocaina tre alcaloidi diversi: una cocaina propriamente detta, una cocaina detta neutra, una cocaina liquida.

La composizione chimica della cocaina risulta da un nucleo fondamentale — l'ecgoina — nel quale sono in combinazione un gruppo metile (CH_3) ed un gruppo benzile (C^6H^5CO). La cocaina quindi è un metil-benzoilecgoina, o etere metilico della benzoil-ecgoina. Essa somiglia nella struttura chimica all'atropina, in quanto l'ecgoina non è che atropina la quale abbia al posto di un

atomo di idrogeno un carbossile COOH, cioè un derivato carbossolico della tropina (Gaglio). Questa è la formula strutturale della cocaina:



$$
\begin{array}{l}
CH^2 - CH - CH.\ COOCH^3 \\
-\quad NCH^3 \\
CH^2 - CH - CH^2\ 7^0 - H - OCOC^6\ H^5
\end{array}
$$

L'azione della cocaina fu per la prima volta sperimentata da Samuel Percy il quale notò nel 1856 che la masticazione delle foglie dell'Erytrhoxylon coca produceva una notevole diminuzione della sensibilità della lingua.

Fu quindi utilizzata da Fauvel (1869) nelle affezioni dolorose del laringe, da Saglia (1877) e da Cazal che nel 1881 annunciava alla « Société médicale des Hôpitaux » che la « teinture de coca est un excellent médicament pour obtenir l'anesthésie pharyngée et qu'il suffit de badigeonner la muqueuse pour obtenir l'anesthésie de cet organe ».

Quasi contemporaneamente Morell Mackenzie a Londra, e Keller a Vienna contribuivano a fare entrare la cocaina nella pratica chirurgica per la sua azione anestetica locale, il primo pubblicando degli studi sopra gli « Effets anesthesiques de la cocaine dans le traitement des maladies des muqueuses pharingée, laringée, et du nez », il secondo dimostrando al congresso oculistico di Heidelberg che instillando sulla cornea di un coniglio qualche goccia di soluzione di cocaina si otteneva una anestesia rapida ed efficace. Da allora la cocaina entrava trionfante — accanto alla morfina — nel dominio farmaceutico, se ne stabilivano le sue proprietà vaso-costrittrici, e si esperimentava su larga scala fino a che nel 1893 Rulus fissava la tecnica dell'anestesia chirurgica con la cocaina. Di pari passo con l'impiego dell'anestetico — così prezioso e pericoloso ad un tempo — l'attenzione dei medici doveva essere richiamata dai due più gravi danni della cocaina, la tossicità, e l'assuefazione al veleno.

L'azione anestetica generale della cocaina è assai inferiore a quella della morfina e non si raggiunge mai nemmeno con le alte dosi, certamente venefiche. Piccole dosi di cocaina danno come azione generale una sensazione di benessere probabilmente della stessa natura di quella data dalla morfina, dipendente dall'ottundimento delle sensazioni spiacevoli.

Sui diversi centri motori del sistema nervoso la cocaina agisce prima eccitandoli e successivamente paralizzandoli.

Notevole è l'agitazione che invade i cani e che può prolungarsi per delle ore intere. Essi non possono stare più un momento in riposo, mostrano un bisogno continuo di muoversi, diventano violenti. La respirazione è accelerata, il numero dei battiti del cuore si accresce, i vasi sanguigni diventano ristretti, la pressione del sangue aumentata. Anche la temperatura interna si eleva di parecchi gradi: se la dose è stata abbastanza forte (10-15-20 milligrammi per chilogramma di peso del corpo) seguono convulsioni cloniche e toniche, quindi coma: la morte avviene per collasso e per paralisi del respiro.

Nell'uomo, quando si adopera a scopo clinico, si osservano enormi differenze di suscettibilità rispetto al tossico. Mentre alcune volte sono tollerate

dosi alquanto forti, tal'altra per quantità di 5 centigrammi e anche meno si sono avuti incidenti molto spiacevoli. Sono stati osservati nausea, ronzii, vomito, ansia precordiale, convulsioni, collasso. Particolarmente frequente è il subitaneo pallore del viso, la vertigine, la lipotimia, che sono in rapporto con una rapida costrizione dei vasi cerebrali. A poco a poco — come accade per la morfina — l'individuo è capace di tollerare dosi crescenti, e sorge il bisogno della quantità maggiore, ecco in una parola il «cocainismo». Il cocainismo e la cocainomania sono sorte infati quasi contemporaneamente all'uso clinico dell'alcaloide, e per primo ne fa menzione Shaw di Saint Louis il quale nel 1885 poteva scrivere sul «Medical Record» che «pour certaines gens rien n'est plus attrayant que l'usage habituel de la cocaine. Elle dissipe le sentiment de fatigue et de lassitude corporelles ou intellectuelles et produit une délicieuse sensation de gaieté et de bien-être».

Nel 1887 un medico americano divenuto cocainomane — Frank Ring — descriveva i sintomi osservati su sè stesso.

In seguito la letteratura medica si arricchiva di numerosi lavori che illustravano i caratteri clinici di questa speciale forma di tossicomania e proponevano i mezzi per arrestarla. Si iniziava però contemporaneamente un modo speciale di prendere il tossico: la via nasale. E nel 1908 Laigne, Lavatine e Glenard osservavano il primo caso di perforazione del setto nasale in un «priseur de cocaine». Da allora i proseliti della nefasta pratica aumentarono a dismisura, il commercio clandestino della droga, ottenuta per sintesi, si organizzava su base estesissima in tutti i loschi ritrovi di Montmartre i cui «habitués» poco prima della guerra, secondo Courtois-Suffit e René Giroux, erano cocainomani almeno per il 50 %. Medici e sociologi preoccupati dall'invadenza terribile della cocainomania in Francia pubblicavano lavori a diecine, fino a promuovere il voto della legge restrittiva del giugno 1916.

In Italia fino a qualche anno indietro questa pratica era assolutamente sconosciuta. È difficile dire se qualche caso sporadico di cocainismo per fiuto di cocaina sia esistito, certo è che non vi era un centro di cocainismo, che non si commerciava l'alcaloide all'infuori dell'uso medico, che i medici non avevano richiamato la loro attenzione sulle conseguenze generali o locali del cocainismo come intossicazione crònica. Quali siano stati i propalatori dell'abitudine nel nostro paese non è facile asserire, ma si può agevolmente intuire.

Non pare serio dare importanza alla diceria sostenuta da qualcuno, e più volte pubblicata, secondo la quale, durante la guerra, agenti di nazioni straniere avrebbero introdotto in grandi quantità l'alcaloide e ne avrebbero curato la distribuzione in determinati ambienti, e alla fronte stessa, per cercare di portare nocumento allo stato avversario. Tutto ciò non ha nessuna parvenza di probabilità o per lo meno nessun fondamento accertabile. Depongono anzi contro diversi fatti che dimostrano come se cocaina giungeva al fronte, vi giungeva dall'interno del paese, e per trovarla bisognava andare nelle retrovie, presso le grandi città. Ciò mi confermava il malato dell'osservazione II, che al fronte divenne morfinomane non riuscendo ad avere la cocaina e affermava con sicurezza: «Se ci fosse stata l'avrei avuta». Inoltre durante il

periodo della guerra, quando s'iniziava il commercio clandestino della droga, gli speculatori si diedero a battere i piccoli paesi, ove, a prezzi allora sconosciuti per tale sostanza, la incettavano dalle piccole farmacie facendo credere che servisse a scopi militari (ambulanze, ospedali, ecc.), e ivi cercavano la cocaina della casa Merk, che sulla piazza difettava, mentre i cocainomani avevano già imparato a riconoscerla e a rifiutare le altre marche. Se per altra via si fosse potuta avere, commercianti di tal genere non avrebbero avuto lo scrupolo di procurarsela e certo con minore spesa e più lauto guadagno.

Anche recentemente si è tornato a parlare di una postuma offensiva della Germania per la grande quantità di cocaina che essa fabbrica ed introduce nelle nazioni latine. Si deve però contro questo concetto osservare che il cocainismo esiste in Germania come in Austria, in Europa come in America, e che se tra i popoli del nord èmeno diffuso che da noi, ciò è dovuto soltanto alle peculiari ragioni di razza che tutti intuiscono. D'altra parte fare la guerra al cocainismo prendendosela con la Germania avrebbe lo stesso valore che imprecare alla Francia fabbricante di champagne, volendo muovere guerra all'alcoolismo.

È più giusto affermare che abbiano contribuito a propalare la pratica quelle donne, che le condizioni speciali create dalla guerra hanno spinto dalla Francia in Italia, durante il periodo della nostra neutralità. È noto che l'Italia fu assai ospitale per tutto il « demi-monde » piovuto d'oltre Alpe quando a Parigi le condizioni di vita non erano abbastanza brillanti, ed i francesi troppo preoccupati dall'invasione. Se si pensa che quasi tutte queste donne erano delle tossicomani e in special modo cocainiste, si può comprendere quanto facilmente abbiano creato proseliti in ambienti ove la degenerazione si accoppia alle più stupide pose, al più sfrenato bisogno di ricercare piaceri mai provati. In questi strani ritrovi il cocainomane — come l'eteromane, meno il morfinomane — è considerato un essere superiore e la donna spontaneamente gli si offre, lo eleva al grado di preferito, di « Beguin » come si dice nel gergo di Montmartre. Oltre allo sciocco spirito di imitazione sollecitato dal volere essere « qulcuno » agli occhi di una di tali donne, si può ammettere che contribuisca alla facile diffusione della pratica il modo stesso di prendere il tossico. Assai più raro è l'uso dell'etere, perchè questo ha inconvenienti immediati spiacevoli per chi ne usa, come, ad es., il forte odore che mentre si propaga nell'ambiente, resta addosso all'individuo che lo esala dall'abito stesso. Più difficile ancora è la cocainomania o morfinomania con iniezioni per cute: se non si continua la pratica per averla appresa durante un'affezione dolorosa è molto raro che un individuo inizi la serie delle punture solo per la ricerca di un piacere sconosciuto. I rari casi di morfinomania iniziatisi in questo modo non hanno valore di fronte all'enorme diffusione del cocainismo e sono un appannaggio di quei complessi stati degenerativi nei quali si ha sfrenata tendenza a tutti i tossici nello stesso tempo, dall'alcool all'etere, dal cloroformio al veronal alla morfina, all'oppio e a tutta la serie degli « Stupefiants ». Si pensi in contrapposto ad un ritrovo di mondane e di « viveurs » durante il quale fra mille stimoli di varia natura, dai profumi all'alcool, dalle sigarette al discorso pornografico, una piacente donnina offra un po' della droga contenuta in un elegante scatolina di smalto, e subito ci si

convincerà come il giovanotto appena iniziato alla vita dei cabarets divenga in poche sere un cocainomane.

A questo primo elemento dovuto all'ambiente e alla facilità di prensione del tossico va aggiunto per la diffusibilità il grande desiderio che hanno tutti i tossicomani — e i cocainomani in specie — di creare proseliti alle loro abitudini. Spesso la donna si promette se l'uomo si assoggetterà a prendere la droga, o viceversa sono uomini che chiedono alla donna come prova di affetto l'uso del veleno. Sempre per fare proseliti si adunano più cocainisti con qualche iniziato e fra quelli vi è sempre uno più fortunato o più astuto che ha potuto provvedersi di una maggiore quantità di cocaina ed è al caso di ripartirla fra gli altri. Vige fra i tossicomani la più grande « camaraderie » e chi ne possiede ne dà, sicuro che all'indomani qualcuno lo aiuterà se non ne sarà provvisto o non avrà bastanza denaro per procurarsene. E subito l'iniziato viene dai più provetti addestrato sul come procurarsi il tossico e informato sul commercio clandestino della droga. E siccome chi comincia ha bisogno di minore quantità e ne ha più facilmente così il desiderio per i tossicomani inveterati di creare degli adepti, ciascuno dei quali a sua volta in brevissimo tempo diviene centro di un altro gruppo di iniziati.

Oltre l'ambiente e il modo speciale di prendere il tossico in parola, altre cause io penso abbiano contribuito grandemente alla conoscenza di questo uso nefasto e alla sua diffusione.

La prima è dovuta esclusivamente alla guerra e consiste nella precocità con la quale molti giovani sono stati sottratti alla influenza moderatrice delle famiglie a causa del servizio militare. Tanto è vero che la tossicomania e rispettivamente la cocainomania è frequente nei giovani venuti nei grandi centri dalle provincie ove la pratica era certamente sconosciuta. Molti ragazzi poco più che ventenni sono usciti dalle case presso le quali ancora vivevano in regime di disciplina e si sono trovati presi nel vortice della vita piacevole della città avendo anche la disponibilità di molto denaro ed in misura che non avrebbero mai sognato. Chi durante gli anni di guerra e anche oggi frequenta qualche ritrovo mondano si sarà certamente meravigliato nell'imbattersi in giovanetti che con le pose del più banale « snobismo » fanno pompa di portafogli ben forniti e delle abitudini più depravate e insieme più dispendiose. La frenesia dello spendere, del lusso, del piacere ad ogni costo, che caratterizza la vita mondana degli arricchiti di guerra trova riscontro nelle esuberanze della gioventù, che pure di crearsi effimere soddisfazioni, ricercate voluttà, dilapida allegramente ricchezze dai padri accumulate in poco tempo e con poca fatica. Così — come più estesamente si dirà in seguito — la migliore profilassi contro la tossicomania sarebbe affidata alle famiglie, riportando i giovani a quella sana disciplina, ed a quella valutazione della prestanza fisica e del denaro per cui un tempo si amava più la palestra che il caffè-concerto e le disponibilità del ventenne si contavano a qualche lira e non a centinaia.

Accenno brevemente ad un'altra causa di diffusione della pratica, cui peraltro dò relativa importanza, ritenendo scarso il numero di quelli che da questa furono spinti alla tossicomania: il desiderio di sottrarsi al servizio mili-

tare. Infatti le tossicomanie accertate e inveterate — morfismo, cocainismo — costituivano ragione di riforma, sopratutto per criterio profilattico. E purtroppo negli ambienti militari nessuno si è preoccupato di quanto alcuni specialisti avevano suggerito, cioè di non rimettere in circolazione questi individui come riformati e quindi come focolai di infezione pericolosi per la società e per l'esercito! Per di più la cocaina, specie a chi ne usa le prime volte, dà una sindrome subiettiva ed obiettiva a carico dell'apparato vascolare che abbozza, clinicamente, la neurosi cardiaca, assai meglio di quanto — allo stesso scopo fraudolento — non si ottenga con la caffeina. Se pochi di fronte alla grande diffusione furono gli intossicati per questa ragione certo però non si possono ritenere tossicomani occasionali perchè non hanno lasciato la pratica appena ottenuto lo scopo, e ognuno ha creato degli altri adepti.

Un'altra causa infine — e a nostro parere delle più importanti — che ha contribuito alla diffusione del cocainismo è da imputarsi alla produzione letteraria, romantica in parte, in parte teatrale, che del cocainismo ha descritto più gli allettamenti che gli orrori. Gli uomini in genere hanno la letteratura che si meritano, ma certa umanità in specie si è talmente dilettata della produzione artistica. cui mi riferisco, che si è creata un'atmosfera dalla quale — direi — che si sono aspirati gli effetti del tossico prima del tossico stesso. E ciò è tanto più manifesto e grave per le sue conseguenze quando si rifletta che dalla maggior parte degli autori sono descritte le piacevoli ebbrezze, più che le dannose conseguenze, o queste hanno una tale velatura di frollo romanticismo, da fare apparire a mentalità povere di critica come desiderabili certi impoverimenti fisici e fin'anche belle certe lente agonie.

A parte il valore artistico delle pagine, ad es., di Baudelaire, quale terribile fascino devono esercitare quelle de « Les paradis artificiels. Du vin et du haschisch », così suasive all'invito di una ebbrezza fittizia: « Voici une confiture verte.... Prenez-en gros comme un noix, remplissez-en une petite cuiller, et vous possédez le bonheur, le bonheur absolu, avec toutes ses ivresses, toutes ses folies de jeunesse, et aussi ses béatitudes infinies. Le bonheur est là sous la forme d'un petit morceau de confiture; prenez-en sans crainte, on n'en meurt pas, les organes physiques n'en recoirent aucune atteinte grave.... » E così la lettura di quelle « Confessions of an english-eater » di Th. de Quincey, che insieme col precitato di Baudelaire, se sono i capolavori del genere sono anche la migliore sorgente di diffusione di tutte le serie degli « Stupéfiants ». Purtroppo nella letteratura romantica di questi ultimissimi anni il motivo del cocainismo e delle facili ebbrezze ricorre assai frequentemente in pagine che se nulla hanno a che fare con quelle di Baudelaire, sono al pari di queste profondamente dannose. In alcuni ambienti questi libri sono entrati trionfanti, e sono letti quanto non lo fu nessuno dei capolavori del romanzo classico, e quindi insieme con le altre infinite manifestazioni della depravazione umana il cocainismo ivi fu noto assai prima che in Italia lo conoscessero i medici.

Non si può negare influenza a questo fiorire di libri della cocaina in un ambiente che preferisce tal genere di letteratura, e che ha manifeste tendenze alla ricerca di ogni piacere. La curiosità del tossico ha avvinto tutti gli spiriti de-

boli, si parla con una velatura di mistero di paradisi sconosciuti, di sensazioni mai provate, si creano per la droga appellativi da fanatici (la dea, la grande iddia, l'atroce, la delizia, il consolo), si esaltano i tossicomani; e chi non l'ha mai presa inventa orgie ed effetti insperati per rendersi interessante. La pratica divenuta di dominio pubblico, è sulle bocche di tutti, se ne parla ovunque, si scherza di « stupefacenti e di stupefatti » come delle cose più banali di questo mondo. Finalmente anche la stampa quotidiana si impadronisce della questione, ma nell'intento di richiamare l'attenzione del Governo, non fa che divulgare la conoscenza e la curiosità per la droga, salita così ai fastigi della più clamorosa notorietà.

Non ultima ragione — che è ad un tempo causa ed effetto — per la facilità dell'uso è rappresentata dal commercio della cocaina oggi organizzato in grande stile. La cocaina si commercia all'ingrosso per case che la importano sotto altro nome o per trafficanti che varcano le Alpi e tornano con il prezioso fardello ben nascosto, guadagnando con uno scarso pericolo, somme non indifferenti: basta pensare che un chilogrammo di cocaina, facilmente celabile alla frontiera, non costa che un migliaio di lire, e viene rivenduto in ragione di quindici e venti lire al grammo. Agenti e subagenti degli incettatori principali la diffondono nel regno fino al venditore al minuto che distribuisce nei cabarets, nei bars degli alberghi, e perfino negli angoli di certe strade le piccole cartine accuratamente confezionate.

Con il commercio sono venute naturalmente le frodi e la cocaina viene sofisticata quasi sempre in modo più o meno grossolano. Generalmente sono usate allo scopo — due volte delittuoso — le polveri che possono rassomigliare a quella della droga e fra queste l'acido borico, il bicarbonato di sodio, il talco e la magnesia.

Così per le cause da noi elencate, e per altre che possono essere sfuggite alla nostra osservazione si è andata diffondendo in Italia una pratica delle più dannose, in quanto — come si vedrà — i suoi effetti non colpiscono soltanto il sistema nervoso e più precisamente il cervello, ma anche altri importantissimi organi e sistemi. Il numero è aumentato ed aumenta in modo vertiginoso, tanto che se fino al 1918 il numero dei fiutatori in Roma poteva essere considerato al massimo, come qualche centinaio, oggi è difficile dire quanti siano, e sfuggono a chiunque voglia avvicinarli per studio o per curiosità.

Nessuna delle grandi città del nostro paese è più immune dalla nefasta pratica: cocainomani sono passati un po' dappertutto e ovunque hanno fatto proseliti. I centri ove vivono più intossicati da cocaina sono, oltre Roma, Bologna e Napoli. Milano fu un grande centro di cocainismo fino a qualche mese indietro. Nei principali ritrovi mondani si vedevano le donnine aprire in pubblico la loro scatolina d'oro e smalto e annusare senza ritegno, offrendo agli amici, come nel settecento al « Florian » una donnina avrebbe offerto tabacco. In questi ultimi tempi a Milano questa pratica sembra tenda a diminuire. Le piccole città di provincia non ne sono risparmiate come non lo sono nemmeno le isole ove fino a poco tempo fa la pratica era completamente sconosciuta. Infatti al manicomio di Palermo non vi furono ricoverati che due soli cocainomani nel pe

riodo bellico ed erano entrambi provenienti dal Continente, ma più recentemente sono stati fatti dalla polizia di quella città degli arresti per commercio di cocaina, e si è anche constatato che per opera di alcuni maffiosi era stato organizzato ed eseguito un furto di cocaina ai danni di un farmacista all'evidente scopo di commerciarla clandestinamente. Così anche in Sardegna si è affacciato il cocainismo e se n'è occupata la cronaca nera. Ho pure veduto che non sono immuni da cocainismo alcuni eleganti alberghi del Trentino riconquistato ove affluiscono i ricchi di ogni parte del mondo, avidi non più di riposo e di bei panorami ma di strane sensazioni: così a un farmacista di Trento si offriva una elegante signora, dimorante in un albergo di lusso, pur di avere del tossico; e là pure un cocainomane con cento franchi-oro voleva strappare ad un probo collega una ricetta di cocaina.

Certo non si può avere una idea esatta della diffusione del cocainismo consultando i protocolli dei manicomi. Nella mia inchiesta sui manicomi d'Italia ho potuto constatare come assai scarso sia stato il numero dei ricoverati per tale entità nosografica. Le ragioni di ciò credo siano molteplici: già gli episodi psicopatici nel cocainismo, come meglio si vedrà in seguito, sono transitorî, di breve durata e basta interrompere la prensione del veleno per vederli scomparire con grande facilità. Molti di questi malati quindi restano celati in casa ove attendono la scomparsa dei fatti gravi, curati dal medico di fiducia. Bisogna poi pensare che il cocainismo alligna fra individui a condizioni finanziarie tali, che appena si presenta la necessità si ricoverano in case di salute private piuttosto che in manicomio. D'altra parte le forme mentali gravi da cocainismo sono presso di noi piuttosto rare, di fronte all'enorme numero di cocainisti, e — come vedremo — si presentano in individui a base ereditaria e personale pingue di precedenti neuropatici. L'enorme maggioranza di questi intossicati fiuta per anni ed anni presentando solo episodi psichici transitori e subiscono la lenta azione del tossico fino alle conseguenze che sono meglio illustrate dai protocolli della polizia e del procuratore del Re che non da quelli del Manicomio.

Bisogna infine ricordare che nei cocainisti sono frequenti le intossicazioni miste, sopratutto da alcool, e allora le forme psicopatiche che ne derivano partecipano un po' dell'una un po' dell'altra intossicazione in modo che spesso è assai difficile differenziarle e la diagnosi viene naturalmente posta dai sintomi prevalenti; ritengo così che — specie nei primi anni — non si sia sempre tenuto conto, nelle diagnosi manicomiali, di questa intossicazione.

Iniziando ora la relazione dei casi da me studiati debbo dire come io abbia tenuto conto — fra i molti cocainomani veduti — soltanto di quelli che offrivano qualche particolarità clinica interessante, e di quanti mi fu dato studiare in modo possibilmente completo. Diffidenti all'eccesso, e paurosi sempre di incappare nelle mani della polizia è difficile conquistarne la confidenza. Una volta sicuri che il medico non li interroghi a scopo di delazione, essi parlano anzi con facilità e vanno fino all'inverosimile: godono dell'interessamento dello studioso convinti di rappresentare qualche cosa di assai importante e superiore nella società.

OSSERVAZIONE I (ottobre 1916).

M. D., di anni 28, da Roma. — Discreta ereditarietà neuropatica: il nonno materno è morto per malattia mentale di natura luetica. Una cugina materna è morta in manicomio per morfinomania. I genitori sono viventi e sani, una sorella gode buona salute. Il P. non ha mai sofferto malattie degne di nota all'infuori della blenorragia. Nega lues. Non bevitore abituale, peraltro in qualche periodo ha abusato di liquori. Fino a venti anni ha frequentato regolarmente le scuole, poi ha cominciato a girare il mondo senza fini prestabiliti, facendo molte cose, non concludendo mai nulla. Cominciò a fiutare la cocaina a Parigi tre anni fa (inverno 1914). Invitato a dare notizie sulla pratica della cocaina da lui seguita, ecco quanto il P. ha scritto in proposito.

« Avevo sentito parlare della cocaina varie volte, negli ambienti allegri di Parigi. Conoscevo anche chi ne usava, ma non avevo alcuna volontà di provarla. Una sera però un'amica della mia amante s'invitò in casa mia. La conoscevo per una delle più forti cocainomani di Montmartre. Bruttina, essenzialmente lesbica, oltre ad essere una tremenda fiutatrice, tanto da prenderne ovunque, in teatro, al caffè, al restaurant, ne commerciava anche, in modo che questo commercio le permetteva di vivere, ed anche di mantenere il suo vizio. Venne quella sera presso di noi con vari grammi di cocaina. Invogliato dal contegno della mia amante che usava di tutti gli « stupefiants » e che quella sera sembrava si preparasse chi sa a quale delizia, penetrai anche in questo mistero. Le due donne a letto, io sopra un sofà, la luce abbassata e mascherata, la polvere divisa in parti, cominciai a tabaccare. Ma come succede quando si fa una cosa per la prima volta, facevo male. Molta della polvere, aspirata con troppa forza, andava nel retrobocca, e me l'aveva resa insensibile ed amara, provocando anche un forte bisogno di digrignare i denti, che mi sembravano saldati insieme. Il palato era divenuto freddo ed insensibile, la lingua viscida e come perduta.

Le mie compagne mi domandavano se avessi visioni. Visioni vere e proprie no. Soltanto mi invadeva un senso d'irreale, un senso di astratto. Il cuore che per un certo tempo sentii galoppare anche senza poggiarvi la mano, ad un certo punto non lo sentii più, nemmeno comprimendolo. Cercai il polso, non lo trovai più. Un malessere sempre più forte mi invase, un tremito animava le mie mascelle, ed ogni rumore per quanto minimo mi faceva sobbalzare. Mi acquetai però con delle nuove prese. Fattosi giorno, dopo aver passato la notte insonne completamente, mi alzai provando un vivo malessere, qualche cosa mi stringeva la gola e mi inceppava la parola, gli occhi sbarrati erano tutti pupille. Quel giorno non potei nemmeno mangiare sia per la mancanza assoluta di appetito, sia perchè le papille della lingua, ruvide e sollevate, non potevano sopportare nulla di caldo, nè mi era possibile deglutire. Insomma non riuscii quel giorno a persuadermi di cosa di piacevole avessi provato nella notte a costo di tante noie e di tante sofferenze. Putroppo però le circostanze e le mie amiche mi rimisero sotto il naso la droga. In certi ambienti prendere la cocaina è un titolo di supremazia su altri — che più semplici nei loro costumi — non ne usano, e il fiutatore di cocaina è assai ricercato da certe donne. A poco a poco è diventato un bisogno del quale non posso fare a meno a costo di grandi sofferenze: senso di eccitamento, di angoscia, impossibilità di dormire, di stare comunque tranquillo. Appena invece comincio ad annusare dapprima provo un senso vago di stordimento, abbastanza piacevole cui subentra un senso di torpore, una mancanza di volontà per qualunque atto o movimento, mi sembra di essere svuotato o perduto dall'ombelico in giù. Io allora sono come staccato da tutto quanto è corporeo in me, e quasi sospeso nel vuoto. Questo è il massimo piacere che provo, questo — direi — allontanamento dal mondo è veramente ciò che più mi spinge alla continuazione della pratica.

Esame somatico generale. — Individuo a sviluppo scheletrico e muscolare regolare con tendenza alle caratteristiche del longitipo. Nulla a carico degli organi interni. Polso piccolo, frequente, a pressione bassa 100-105 pulsazioni al minuto.

Esame neurologico. — Oculomozione normale. Tremori alla chiusura della rima palpebrale, tremori della rima orale nell'atto di digrignare i denti, tremori a lingua protrusa. Motilità passiva ed attiva degli arti superiori è normale,

solo si notano tremori grossolani a mani protese in atto di chi giura. Motilità passiva ed attiva degli arti inferiori è normale. Achillei, rotulei, tendinei superiori, cremasteri epigastrici, addominali vivacissimi. Riflesso faringeo debolissimo, talora nessuna risposta. Pupille midriatiche, torpide alla luce. Anestesia completa della mucosa nasale: si può impunemente toccare collo spillo senza provocare alcuna reazione.

Esame psichico. — Attenzione buona, percezione pronta, tono dell'umore piuttosto elevato: appare gaio, esageratamente euforico. Si manifesta in pieno la sua abulia quando si discute con lui e si cerca di convincerlo a ritirarsi in una casa di salute per guarire della pratica nefasta. In tali discussioni si appalesa tutta la superficialità di giudizio, la deficenza di critica e la nessuna preoccupazione del suo stato presente e futuro.

Si tratta quindi — riassumendo — di un individuo a larga tara ereditaria e personale neuropatica, dedito al vagabondaggio e con tendenza ai tossici, divenuto cocainomane per imitazione e istigazione di una donna. L'esame neurologico dopo tre anni di uso non continuo della droga dava tremori a carico dei muscoli, esagerazione dei riflessi profondi, mancanza o scarsa risposta del faringeo, pupille midriatiche e torpide, anestesia della schneideriana. L'esame psichico mostrava turbe della volontà, deficienza della critica, scarsa preoccupazione del proprio stato, euforia esagerata e non rispondente alle condizioni del soggetto.

OSSERVAZIONE II (dicembre 1916).

P. Giannino, di anni 30, da Valle della Lucania (Salerno), possidente. — Nessuna ereditarietà speciale. I genitori viventi godono buona salute. Il P. nega lues, ha sofferto una infezione blenorragica della quale è guarito completamente. È stato sempre bene fino al maggio 1916 epoca nella quale ha cominciato a usare la cocaina. Non aveva mai fatto uso di altri tossici, nemmeno dell'acool: è stato però sempre un forte fumatore. Fu una canzonettista ad insegnargli l'uso della cocaina. La prima volta (nel maggio 1916) ne prese soltanto poche prese: provò subito un forte cardiopalmo, quindi un senso di abbandono generale, accompagnato da sudore profuso. Continuò nella pratica nei giorni seguenti, e dopo quattro o cinque giorni cominciò ad avere, durante il fiuto, un eccitamento sessuale fortissimo con godimento nell'atto dei coito quale mai aveva provato. La pratica si impossessò di lui completamente, tanto che al momento dell'osservazione ne fiutava fino a circa cinque grammi al giorno — se vera Merck — anche di più se di altre marche. Talora smette di fiutare solo per il grave dolore che avverte nel naso. Interrogato sugli effetti che produce in lui attualmente la cocaina, afferma che gli dà una rilasciatezza simpatica, che in principio però è vicina ad una «vaga sofferenza». A poco a poco, continuando nelle prese, il suo animo è «invaso da sentimenti stranamente affettuosi, verso tutti, da un bisogno di considerare tutto nel mondo come roseo, come buono e come bello, dalla necessità di ammettere la sola esistenza dell'amicizia e della fraternità universale. A poco a poco non pensa più e resta inerte inattivo, ora addormentato, ora no, come un sospeso, come un ubriaco che non abbia sofferenze».

Le condizioni generali dopo circa un anno dall'inizio della pratica sono notevolmente cambiate. Quando non può fiutare o perchè non ha il tossico o perchè a corto di denaro, è invaso da un senso di tremore generale, accompagnato da eccitamento o talora da invincibile depressione. Ciò che più lo fa soffrire è il cuore che è sempre eccitatissimo e non riesce a non sentirlo se non quando ha preso molta cocaina. Le funzioni intestinali sono quanto mai deficienti: non ha mai appetito, ha una stipsi ostinata. Talora però è preso da veri accessi bulimici e mangia avidamente quello che trova. Da circa un mese ha notato una forte diminuzione nell'erezione tanto che spesso non può compiere il coito e deve interromperlo per afflosciamento del membro.

Status (20 dicembre 1916). — Condizioni generali scadentissime, cute pallida, occhi infossati, cornee lucide con enorme midriasi. Cuore con impulso sistolico esagerato: la frequenza del ritmo è tale che non si riesce a praticare un'accurata ascoltazione del cuore. Polso piccolo, con bassa pressione, frequentissimo (120-130 pulsazioni al minuto).

L'esame neurologico mostra tremori diffusi cioè nelle rime palpebrali, durante la costrizione nei muscoli periorali, nella lingue e nelle mani stese in atto di chi giura. I riflessi sono tutti esagerati, all'infuori del faringeo che non si provoca, e delle pupille che, fortemente midriatiche, sono torpide alla luce. Iperestesia rilevante della mucosa del naso.

Esame psichico. — L'esame psichico del paziente nulla fa notare di patologico per quanto riguarda i processi psichici elementari.

Evidente è il disturbo della volontà: solo che si pensi che il paziente passa le sue giornate completamente inoperoso, dal letto al caffè concerto, ai ritrovi mondani, per poi tornare in letto. Manifesta nel contegno una grande fatuità che contrasta con lo sviluppo mentale e con la coltura del soggetto: invano lo si richiama ai danni enormi che il tossico produce in lui. Mentre li riconosce e anzi se ne lamente, ride e risponde evasivamente al consiglio di ritirarsi in una casa di salute per la cura. Così non si preoccupa visibilmente dei disturbi a carico della sfera sessuale: «ben altri sono i godimenti che egli cerca con le sue amanti cocainomani che quelli banali del coito». L'umore è variabilissimo: dalla sfrenata gaiezza passa alla depressione con grande rapidità.

L'ideazione è ottima in rapporto alla coltura del soggetto, il quale, oltre ad aver compiuto gli studi classici, ha sempre letto molto, dedicandosi con preferenza agli studi letterari.

Febbraio 1917. — Chiamato d'urgenza, ho visitato il paziente in una stanza di hôtel. Apprendo che arruoloto per obblighi militari in un reggimento di artiglieria non ha tralasciato la pratica di fiutare la cocaina, anzi ne fiuta costantemente dai quattro ai sei grammi al giorno. Da due giorni non si presenta in caserma, giace in letto ove parenti ed amici lo hanno trovato quasi incosciente. Non sono riusciti a farlo riflettere ai pericoli cui va incontro, e a convincerlo ad alzarsi. Anche un ufficiale del reggimento — amico di famiglia — non è riuscito all'intento. Rifiuta il cibo e qualunque cordiale.

Le condizioni del P. appaiono preoccupanti: dimagrito, pallido, il corpo è madido di sudore, il polso è frequente, piccolo a bassissima pressione. Il sensorio è ottuso, tanto che è necessario richiamarlo continuamente per poter apprendere qualche cosa. È confuso, disorientato per il tempo, e non sa dire da quando si trovi all'Hôtel, nè quanta cocaina abbia fiutato. Ha allucinazioni visive: domanda perchè tanta gente sia in camera sua, e prega di cacciare il gatto che è sul letto. Invitato ad alzarsi e a tornare al reggimento, sotto minaccia di essere denunziato come disertore risponde che non vuole essere seccato perchè ha sonno, perchè è stanco e vuole dormire.

Somministro degli eccitanti, dei cardiocinetici per uso ipodermico e consiglio il trasporto del P. con qualunque mezzo all'Ospedale Militare, allo scopo di evitargli guai maggiori.

Giugno 1917. — Ho riveduto il P. venuto a consultarmi per un enorme ascesso della regione antero esterna della coscia destra. L'esame della cute degli arti superiori e inferiori e dell'addome svela come sia diventato morfinomane. Racconta infatti che alla fronte, ove è stato mandato, non potendo provvedersi con tanta facilità della cocaina per avere la quale spesso doveva andare o mandare molto lontano — nelle retrovie — aveva assunto la nuova pratica che era più facile esercitare: si iniettava, fino a mezzo grammo di morfina al giorno. Oltre ciò, beve anche liquori.

Per la profondità dell'ascesso, per la reazione flememonosa che lo accompagna, e per le sue condizioni generali, sempre quanto mai preoccupanti, gli consiglio di internarsi in una clinica. Egli volle però andare in una casa di salute chirurgica, donde uscì appena guarito dell'ascesso e dove — naturalmente — continuò nelle sue pratiche di tossicomane. Non ho più saputo nulla di lui.

In questo caso si tratta di un giovane trentenne senza nessuna tara personale o nel gentilizio che divenne cocainomane per istigazione di una donna. Da allora mostrava tendenza a tutti i tossici, cocaina prima, quindi alcool e morfina. Dopo un anno dall'uso della droga era in condizioni generali scadentissime e sessualmente impotente. L'esame neurologico rivelò tremori musco-

lari, esagerazione dei riflessi profondi, mancanza del faringeo, midriasi. Il P. ha presentato un episodio psicopatico caratterizzato da confusione mentale lieve, disorientamento per il tempo e scarse allucinazioni. (Ebrezza cocainica in cocainismo cronico).

OSSERVAZIONE III (marzo 1917).

M. C., di anni 20, da Venezia, canzonettista. — Una zia paterna è morta al Manicomio per malattia mentale che non sa precisare. Genitori viventi e sani. Fino a 16 anni ha vissuto in famiglia una vita regolare e tranquilla e non ebbe a soffrire malattie degne di nota. A 17 anni fuggì di casa per seguire un uomo cui la famiglia non voleva si unisse in matrimonio. Abbandonata dopo qualche tempo dall'amante si dedicò al teatro di varietà e agli amori liberi. Contrasse un'infezione blenorragica della quale si curò e guarì completamente. Nega di avere contratto la lue. Non ha mai fatto uso di alcoolici, nemmeno saltuariamente, ha sempre fumato molto (40-50 sigarette *pro die*). Talora ha aspirato etere, fino a 100 grammi in una volta, ma mai in modo costante e ne provava sempre identico effetto (eccitamento sessuale dapprima, quindi sonno).

Divenuta l'amante di uno dei più strenui cocainomani della nostra città (vedi osservazione XVI) cominciò anche lei ad usarne. La prima volta ne annusò una piccola quantità, ma rapidamente, in breve spazio di tempo. Avvertì un senso di palpitazione, sudore profuso, quindi svenne. Continuò a prenderne nei giorni successivi e a poco a poco la pratica si impadronì di lei, tanto che quotidianamente ne usa, e da più mesi quattro o cinque grammi. L'effetto che la droga le produce è il seguente: nota subito un cambiamento dell'umore che diviene gaio, e successivamente è sempre più animata da allegria, tanto da non pensare più a nessuna cosa triste. Quasi sempre alle prime prese segue insonnia, che è accompagnata da eccitamento sessuale, se si arresta nel fiuto; si cambia invece in gran bisogno di dormire, senza orgasmi sessuali, se continua a prendere cocaina. Da quando ne fa uso ha cominciato a mangiare in modo irregolare. Sente infatti gli stimoli dell'appetito solo nelle ore più distanti dall'inizio del fiuto quotidiano, e solo allora mangia. Spesso quindi non prende cibo che una volta al giorno, tal altra passa un'intiera giornata senza inghiottire che dolciumi: i pasti sono poi presi nelle ore più svariate e più inverosimili. Da qualche mese — circa tre o quattro — avverte grande debolezza, tanto da essere costretta a passare quasi tutta la giornata in letto. Inoltre da qualche tempo si lagna di una tosse stizzosa, con scarsa espettorazione al mattino. Nel giorno precedente questo esame, ella ha emesso improvvisamente degli sputi sanguigni. Molto preoccupata di ciò ha domandato del medico.

Status (15 marzo 1917). — Condizioni generali alquanto scadenti. Le mucose visibili e non mascherate dal rossetto sono pallide. Polso piccolo, frequente (100-110). All'esame del torace, si riscontrano i dati clinici di un'infiltrazione apicale destra. Cuore nei limiti normali, toni cardiaci netti. Lingua patinosa, secca, nulla si rileva all'esame degli organi addominali. Esame neurologico negativo all'infuori dei seguenti dati: tremori a mani protese, dermografismo rosso persistente, assenza del riflesso faringeo, pupille midriatiche, ipoestesia della mucosa nasale e della retrobocca.

Esame psichico. — Nulla di anormale all'infuori di uno stato di ansia in rapporto con lo *shock* dovuto all'emottisi.

Si consiglio, oltre, le cure opportune per la lieve emottisi, di sospendere bruscamente l'uso della cocaina. Si riesce infatti perchè l'ammalata intelligente e vivamente preoccupata della sua salute seconda di buon grado il medico. Non si osservano fenomeni spiacevoli e la pratica non è più ripresa dall'inferma, che mediante cure igieniche, dietetiche e soggiorno in clima adatto ha migliorato notevolmente nello stato generale e nelle lesioni locali. L'ammalata non fu più veduta da me.

In questo caso si tratta di una giovane a scarsa eredità neuropatica, di condotta irregolare, che per l'ambiente nel quale vive ha tendenza ad usare di tutti i tossici. Divenuta cocainomane per incitamento dell'amante, dopo po-

chi mesi dall'uso della pratica presenta: condizioni generali scadenti, infiltrazione delll'apice di destra, emottisi. L'esame neurologico mostra: tremori muscolari, dermografismo rosso persistente, assenza del rifl. faringeo, pupille midriatiche, ipoestesia della mucosa nasale, e del retrobocca. La sospensione brusca della droga non ha dato conseguenze spiacevoli.

Osservazione IV (ottobre 1917).

Ines G., di anni 25, romana, artista di caffè-concerto. — Modica bevitrice fino a qualche mese fa. Contrasse lues due anni or sono (1915) e la curò abbastanza intensamente. Ha iniziato l'uso della coaina da circa sette mesi. Tre sue amiche la istigarono alla pratica, e insieme si unirono una notte nella casa di una di esse per fiutare. La paz. non ne fiutò che mezzo grammo circa, non ne riportò alcun fastidio all'infuori di un lieve cardiopalmo, e provò un grande eccitamento sessuale che era provato anche dalle sue compagne, che si abbandonarono perciò a pratiche lesbiche. Da allora la paz. ha continuato la pratica ininterrottamente. Interrogata sugli effetti che produce attualmente in lei la cocaina, assicura di prenderla perchè è l'unico mezzo con il quale riesce a vincere la tristezza che l'ha sempre accompagnata nella vita. Quando prende cocaina non pensa, è gaia, è capace di amare e di sentire la gioia dell'amore. È sopratutto sul tono dell'umore che la cocaina agisce in lei; e la gioia che colora la sua vita psichica esplode in grandi manifestazioni di affetto verso l'amante, nelle quali la sessualità entra fino ad un certo punto. Talora la paz. è presa da veri impulsi di grafomania durante i quali scrive per delle ore intiere pagine di amore a scarso contenuto erotico. Questa donna di nessuna coltura assicurava che la cocaina «le aveva insegnato a scrivere» e il suo amante affermava che essa scriveva spesso delle cose belle, ma sempre sconnesse: pensieri, frasi staccate non aventi fra loro rapporto e concatenazione alcuna.

Status (ottobre 1917). — *Esame neurologico* (dati positivi). — Tremori alla chiusura della rima palpebrale, tremori a mani estese in atto di chi giura. Riflessi rotulei esagerati. Faringeo debole. Pupille midriatiche. Nella mucosa nasale si alternano zone di anestesia completa a zone di iperestesia. (Queste ultime dovute a vere ulcerazioni della mucosa, che in più punti è sanguinante).

L'*esame psichico* nulla fa rilevare di importante all'infuori dell'esagerata euforia cui si è già fatto cenno.

Status (7 gennaio 1918). — I famigliari assicurano che la paz. è in letto da sei giorni. Abbandonata dall'amante per il suo vizio che egli non poteva più sopportare, si è data alla pratica in modo sfrenato. In tre giorni — senza alzarsi mai — ha fiutato il contenuto di un vasetto originale di cocaina Merck da 25 grammi, senza assumere cibo. I famigliari hanno ricorso al medico perchè la paz. da due giorni presenta sintomi psichici allarmanti: siede sul letto, senza dormire, con attitudine sospettosa, guardando sempre in direzione della porta, oltre la quale assicura vi sia gente in agguato per farle del male.

L'*esame somatico* generale mostra che in breve tempo le condizioni fisiche della paz. sono quanto mai decadute. Pallida, emaciata, gli occhi infossati, la pelle secca, l'alito fetido, il polso è piccolo, frequentissimo.

L'*esame neurologico* mostra gli stessi dati, ma più accentuati, che furono già riscontrati negli altri esami.

Esame psichico. — La malata è depressa, l'attenzione è scarsa, la percezione è lenta, l'orientamento ben conservato quantunque non abbia una esatta nozione del tempo trascorso in quello stato. Ha un atteggiamento diffidente e mostra una certa ostilità per le persone che la circondano ed anche per il medico, che afferma essere colpevole dell'abbandono dell'amante. Afferma che persone vegliano sempre notte e giorno dietro la sua porta, ne vede l'occhio nella serratura, ne sente il respiro e i passi. Interrogata sull'identità di queste persone afferma che sono gli amici del suo amante che la sorvegliano perchè lei non vada a raggiungerlo. Presenta anche allucinazioni tattili accusando di avere gli «scarafagi sotto la pelle delle gambe e delle braccia».

Si consiglia ai famigliari di fare internare la malata in una casa di salute per il rapido divezzamento che s'impone. Non essendo stato possibile l'inter-

namento si toglie bruscamente la cocaina senza danno e in pochi giorni la malata rientra nell'ordine. Dopo un breve periodo di sosta nella pratica ha ripreso freneticamente a fiutare, quindi si è ammalata di tubercolosi a decorso rapido ed è morta recentemente per questa malattia.

In questo caso si tratta di una giovane donna a tara ereditaria negativa, luetica, modica bevitrice, che per consiglio di tre amiche — come lei dedite agli amori liberi e mercenari — divenne cocainomane. Dopo sette mesi dall'inizio della pratica (marzo-ottobre 1917) l'esame neurologico si poteva riassumere così: tremori muscolari, rotulei esagerati, faringeo debole, pupille midriatiche, ipoestesia della schneideriana, ove esistevano zone di ulcerazioni. L'esame psichico dell'ottobre 1917 mostrava lieve stato di eccitamento e impulsi di grafomania. Tre mesi dopo (gennaio 1918) la paz. presentava una sindrome psichica caratterizzata da allucinazioni visive uditive e cenestesiche sulle quali si abbozzava vagamente un delirio a tipo persecutorio. Inoltre, quantunque ben orientata per il luogo e le persone si mostrava disorientata per il tempo. Tolta bruscamente la droga non si notavano fenomeni spiacevoli. La paz. riprendeva a fiutare freneticamente e più tardi ammalata di tubercolosi polmonare, moriva.

Osservazione V.

F. Gaetano Francesco, di anni 31, possidente, da Palermo. — Entra nel Manicomio di Santa Maria della Pietà il 27 gennaio 1918.

Dati anamnestici raccolti dal racconto della moglie. Coniugato, senza prole, i genitori viventi e sani godono buona salute. Per lo passato ha sempre condotto vita regolare, ma da un anno e mezzo circa ha cominciato a bere smodatamente anche liquori, a fumare di continuo e a fiutare cocaina. Da circa due mesi (novembre 1917) trascura i suoi affari, afferma di sentirsi stanco della vita, mentre senza ritegno si è dato a frequentare donne di tutti i conii Nel mese di dicembre si è improvvisamente allontanato da casa, e giunto in Roma si è unito ad altra donna. Querelato d'adulterio da parte della moglie, afferma, al momento dell'arresto, di essersi avvelenato con la stricnina, della quale viene effettivamente trovato in possesso. Viene trasportato quindi all'ospedale di Santo Spirito, donde, mancando i fenomeni dell'avvelenamento e mostrando invece segni di anormale stato psichico, è trasferito al Manicomio di S. Maria della Pietà (Roma).

Status (28 gennaio 1918). — *Esame neurologico.* — Dati positivi: Tremori a mani protese in atto di chi giura; riflessi rotulei ed achillei vivacissimi, faringeo debole, iridi eguali reagenti pigramente alla luce, anestesia della mucosa schneideriana.

Esame psichico (Sunto del diario manicomiale). — Nei primi giorni dell'internamento il malato si mostrava molto depresso, non voleva parlare, rifiutava il cibo, affermava di essere rovinato, persisteva nelle idee suicide. Non illusioni nè allucinazioni. Dopo circa una settimana, il paz. ha cominciato a migliorare, si è mostrato più trattabile, più proclive a raccontare. Si potè così apprendere che da circa un anno fiuta cocaina nella dose media di circa quattro grammi *pro die*. Narra pure che nei primi tempi la droga gli procurava qualche eccitamento sessuale, ma a poco a poco invece è andata in lui diminuendo la capacità al coito, fino a che attualmente è divenuto pressochè del tutto impotente. È bene orientato circa il luogo, il tempo, lo spazio, le persone, però commette qualche errore per quanto concerne il periodo d'internamento nell'Ospedale di S. Spirito prima e nel Manicomio poi. L'umore permane sempre di tono basso; il paz. continua a manifestarsi niente affatto entusiasta della vita affermando che non vale la pena di viverla essendo nel mondo tutto basso e volgare. Tuttavia la vita recente del soggetto non corrisponde ai convincimenti di chi abbia ben vagliato i valori morali ed etici della vita. Si mostra d'istinti vivacissimi ed in fondo ammette di essere pronto a tutte le concessioni quando si tratti di soddisfarli. La fatuità del soggetto e la superficialità impressionante della critica è mostrata anche da alcune risposte che non reggono alla più banale disamina, e alla più semplice verosimiglianza. Infatti in-

terrogato se sia vero che al momento dell'arresto fosse in possesso di una forte quantità di stricnina afferma di sì, e che aveva prestabilito di uccidersi, appena fosse stato colto dalla polizia che sapeva alle sue calcagne. Insistendo allora con il domandare perchè non abbia condotto a termine questo proposito risponde testualmente: « per non fare passare un dispiacere al delegato! » Riconosce che i suoi mali presenti sono dovuti alla cocaina e afferma che vuole guarire ad ogni costo della pratica.

25 febbraio 1918. — Il divezzamento brusco non ha dato fenomeni spiacevoli. Il paz. va sempre migliorando nelle condizioni fisiche generali, e nella psiche.

Per desiderio della famiglia è trasferito in altra casa di salute.

In questo caso si tratta di un giovane di anni 31, senza precedenti famigliari e personali degni di nota che senza cause apprezzabili comincia all'età di ventinove anni circa a fare uso di tossici svariati smodatamente. Poco dopo aver preso l'abitudine dei tossici il suo contegno si è alterato profondamente e perdendo qualunque critica dei propri atti non vive che per la soddisfazione dei suoi vivacissimi istinti. Internato nel Manicomio, mostra una sindrome abbastanza ricca a carico del sistema nervoso; tremori muscolari, riflessi rotulei vivacissimi, faringeo debole, iridi eguali reagenti pigramente alla luce, anestesia della mucosa schneideriana e un insieme di sintomi psichici che così possono essere riassunti: lieve disturbo dell'orientamento circa il tempo trascorso nell'ospedale e nel manicomio, tono basso dell'umore con *taedium vitae* e idee di suicidio, rifiuto del cibo e fenomeni di negativismo. Migliorò alquanto dopo pochi giorni, pur persistendo l'umore depresso, le idee di rovina e di suicidio, deficenza e superficialità della critica. Quindi si può formulare il giudizio diagnostico di « cocainismo cronico con sindrome psicopatica a tipo depressivo ».

Osservazione VI.

D. F., di anni 24, ufficiale del R. Esercito, congedato. — Entrato il 23 maggio 1918, nella casa di salute di . . . . Entra spontaneamente nel sanatorio per il divezzamento, seguendo il desiderio della famiglia.

Anamnesi. — Nulla di notevole nel gentilizio ad eccezione del fatto che la madre è un'accanita fumatrice (50-60 sigarette *pro die*). Nega lue ed abusi di alcool, da un anno fa uso di cocaina per fiuto.

Stato attuale. — Individuo di ottima costituzione fisica, a masse muscolari e pannicolo adiposo ben sviluppati. Colorito della cute e delle mucose visibili roseo. Alla mucosa nasale si notano i segni di una rinite cronica.

Esame neurologico. — Negativo all'infuori di una lieve esagerazione dei riflessi profondi e dell'anestesia della mucosa nasale.

Esame psichico. — Il paz. è normalmente orientato, i poteri critici in ordine, la affettività vivace per i suoi specialmente per la mamma. Spinto all'uso della cocaina da una donna, la droga gli procura un senso di benessere, ed eccitamento sessuale. Infatti solo dopo il fiuto può usare della Venere, dalla quale invece si mantiene lontano nei periodi di astinenza della cocaina, senza sentirne bisogno, ed anche per lungo tempo. Oggi la vita sessuale si svolge a « poussées » che coincidono con la necessità della cocaina. In questi periodi — se non può avere la droga — ha un orgasmo sessuale che arriva fino all'ansia. Riconosce il danno che gli viene dall'uso del tossico e manifesta i migliori intendimenti di iniziare una vita di lavoro. Durante la breve degenza ha mantenuto contegno normale ed è assai corretto e remissivo.

Il paz. esce dal sanatorio il 30 maggio 1918, dovendo per affari urgenti recarsi all'estero.

Questo caso offre un particolare interesse che ne giustifica la relazione: l'azione speciale della cocaina sulla vita sessuale del soggetto. Egli infatti usava della cocaina come vero afrodisiaco non perchè questa aumentasse lo stimolo e la potenza oltre la norma, ma perchè la droga lo metteva in condizioni di compiere quanto altrimenti non avrebbe compiuto. Si era quindi stabilito un circolo vizioso — abbastanza frequente in tali intossicati — per il quale la cocaina aveva diminuito nel paziente la potenza virile, e questa non era nello stesso tempo eccitata che dalla droga.

OSSERVAZIONE VII.

G. T., di anni 22, commerciante (ottobre 1918). — Nega lue. È bevitore discreto di vino, e talora di liquori. Afferma che diversi componenti della sua famiglia, compresi i genitori, soffrono di disturbi nervosi vari. Un'amica gli insegnò la pratica della droga circa otto mesi fa. La prima volta che la fiutò provò senso di vivo calore al naso, alla fronte, ebbe profuso sudore, e poi fu colpito da un attacco di cardiopalmo, che si calmò nelle prese successive. Si è poi abituato alla droga, che prende saltuariamente e gli procura un senso di benessere che definisce come «vago», una maggiore resistenza al lavoro, una migliore visione degli affari. Afferma inoltre che se fiuta è più forte sessualmente, tanto che vi ricorre quando abbia interesse di apparire più virile.

Esame somatico generale. — Condizioni generali scadenti. Polso costantemente frequente.

Esame neurologico. Tremori a mani protese, i riflessi profondi sono esagerati, il faringeo debole. Iridi midriatiche, torpide alla luce.

L'*esame psichico* nulla fa rilevare di anormale. Il paz. nega di avere illusioni o allucinazioni.

In questo caso si tratta di un giovane ad ereditarietà neuropatica non grave, datosi al tossico per imitazione e per la convinzione che questo gli procuri maggiori successi sessuali. È degno di nota il fatto che quantunque il paz. fiuti solo saltuariamente e da otto mesi appena, pure non mancano i segni neurologici dello stato tossico: tremori, esagerazione dei r. tendinei, debolezza del r. faringeo, pupille midriatiche, torpide alla luce.

OSSERVAZIONE VIII.

R. Dante, di anni 21, studente, da Roma. — Viene ricoverato nel pensionario di S. Maria della Pietà il 12 aprile 1919: entra spontaneamente per divezzarsi dalla cocaina.

Dati anamnestici. — Nulla presenta di anormale dal punto di vista dell'ereditarietà neuropatica. Nella prima giovinezza ha sofferto il tifo. È andato quindi soggetto a disturbi nervosi funzionali, per i quali è stato in cura dal prof. Mingazzini. Un anno fa (1918) è stato contagiato di lue, della quale peraltro si è curato intensamente.

Non bevitore abituale, qualche volta ha abusato di liquori. Fumatore strenuo. Da un anno e mezzo (novembre 1917) ha cominciato a fiutare cocaina, istigato da una donna del demi-monde, e attualmente ha raggiunto la dose giornaliera di due grammi circa. Andato soldato con la sua classe, fu ricoverato nel Manicomio di S. Onofrio in Campagna (Roma), perchè riconosciuto affetto da «cocainismo». Da questo nosocomio uscì con licenza di convalescenza e appena tornato nella vita ricominciò l'uso della droga. Tornato a visita militare, questa volta fu internato nel reparto degli autolesionisti a S. Paolo sotto imputazione analoga per «cocainismo volontario». Riconosciuta dal Tribunale la sua buonafede fu assolto. Si ricovera quindi spontaneamente e per desiderio della famiglia, onde togliersi definitivamente la pratica della droga.

Status (14 aprile 1919). — *Esame neurologico.* — Dati positivi: lievi tremori muscolari, esagerazione dei riflessi tendinei, il r. faringeo è presente; ipoestesia della mucosa del naso.

R. W. (nel sangue) negativa.

Esame psichico. — Essendogli stata tolta bruscamente la droga fin dal primo giorno, il paz. si mostrava all'inizio della degenza alquanto depresso e dopo qualche giorno si profilava un lieve stato di ipomania. A poco a poco, mediante ricostituenti tonici, calmanti ed iperalimentazione rientrava nell'ordine psichico perfetto. Mostrava allora che anche la critica era buona, tanto da riconoscere che la cocaina gli era dannosa e per la vita fisica e per la psichica, e da mostrarsi ben lieto dell'aver perduto l'abitudine grazie alla cura manicomiale. A questo proposito, interrogato sopra gli effetti della cocaina affermava che nei primi tempi dell'uso, la droga gli procurava un senso di benes-

sere, caratterizzato specialmente da un gran senso di caldo a tutto il corpo. La mancanza invece del tossico lo rendeva irrequieto, incapace di qualunque azione e talora enormemente depresso, mentre l'insonnia più tormentosa l'obbligava alle nuove prese. Insistendo nell'interrogatorio confessa che talora — negli ultimi tempi — si lasciava andare a scatti immotivati, durante i quali, anche per un nonnulla, reagiva violentemente contro le persone di famiglia. Oggi desidera riprendere una proficua vita di lavoro.

Il 5 maggio 1919 è dimesso guarito.

Si tratta in questo caso di un giovane studente, poco più ventenne, a tara neuropatica personale, divenuto cocainomane per istigazione di una donna. Mentre la pratica della droga, gli procura prima un internamento in Manicomio per ordine dell'Autorità Militare, e poi un processo per autolesionismo davanti al Tribunale militare, i venefici effetti si facevano presto risentire sull'organismo con la necessità assoluta del tossico, senza il quale non poteva attendere alle più semplici mansioni della vita. Riconoscendo il danno della pratica si ricovera nel Manicomio ove la soppressione brusca procurava dapprima depressione e poi lieve stato di «ipomania». In breve usciva guarito.

Osservazione IX.

G. Vincenzo, di anni 26, da Roma, possidente. — Entra nel Manicomio di Santa Maria della Pietà il 15 settembre 1919.

Anamnesi. — Genitori viventi e sani. Non è bevitore. Nega lue. Nessuna malattia degna di nota. Ha sempre condotto vita regolare. Da un anno e mezzo fiuta cocaina e l'ha spinto alla pratica una donna con la quale conviveva. Non annusa mai dosi eccessive, uno al massimo due grammi *pro die*. Per molti mesi la droga gli ha procurato un vago senso di benessere, senza nessuna speciale caratteristica. Da qualche mese però ha cominciato ad andare soggetto a crisi di eccitamento durante le quali per un nonnulla scende a vie di fatto con le persone più care. Il 2 settembre corrente, mentre alla stazione attendeva un treno che doveva condurlo fuori città fu colto improvvisamente da segni di alienazione mentale: cominciò a gridare che da un treno fermo in stazione lo si insultava, che tutti i viaggiatori erano suoi nemici. Si rivolse ad uno dei presenti perchè lo conducesse in questura onde difendersi da tanti nemici: fu così ricoverato al Manicomio.

Esame somatico generale negativo. R. W. nel sangue, negativa. Esame del liquor, negativo. Urine, negative.

Esame neurologico. — Null'altro da notare all'infuori di una lieve esagerazione, dei riflessi tendinei.

Esame psichico (16 settembre 1919). — È confuso, disorientato, presenta vivaci allucinazioni visive ed auditive. Sulla base di queste — specie nei giorni successivi — ha mostrato idee vaghe deliranti a contenuto ipocondriaco e persecutorio. «È un disgraziato, assillato da tanti nemici, non gli resta che il suicidio».

Sunto del diario: si toglie la droga bruscamente: non si hanno fenomeni spiacevoli.

20 ottobre 1919. — Esce guarito.

L'importanza del caso è data dall'esplodere di fatti psichici di una certa importanza (confusione mentale con allucinazioni) in un individuo senza tara alcuna individuale o ereditaria, non alcoolista, non luetico, cocainomane da un anno e mezzo, non dei più strenui. Si tratta cioè di una «psicosi acuta allucinatoria» da cocainismo.

Degna anche di rilievo la discordanza fra le turbe psichiche e l'esame neurologico del tutto negativo.

Osservazione X.

B. S., di anni 23, studente. — Entra il 24 novembre 1919 nella casa di salute di....

Anamnesi. — Genitori viventi e sani, sorelle e fratelli in buone condizioni di salute. Sofferse le malattie dell'infanzia. A 17 anni contrasse lue

della quale non si curò mai con diligenza e costanza. Ha sempre bevuto piuttosto strenuamente, facendo anche uso di liquori. Fuma da 60 a 75 sigarette al giorno. Un anno fa (1918) in servizio militare, ha contratto malaria. Fin da ragazzo è stato indisciplinato, impulsivo, niente affatto dedito allo studio, e incapace di qualunque lavoro, quindi precocemente si è dato ai vizi sfrenatamente. Ha cominciato a fiutare cocaina da tre anni (1916) nella media giornaliera di 4-9 grammi. Nel 1918, per un mese, ha fatto anche uso di morfina (per iniezioni), ma poi ha smesso spontaneamente. Negli ultimi mesi (agosto-settembre 1919) è divenuto straordinariamente eccitabile, tanto da inveire contro i famigliari ed ha minacciato più volte il padre che si rifiutava di dargli del danaro. Ha fatto cambiali false con la firma del padre. Da alcuni giorni è confuso, manifesta evidenti allucinazioni e perciò è stato ricoverato in casa di salute con ordinanza del Tribunale.

Status (25 novembre 1919). — È individuo di buona costituzione, però alquanto deperito, cute e mucose visibili di colorito normale. Alla regione inguinale destra una cicatrice, postumo di una adenite suppurata. Altra cicatrice, da adenite suppurata, alla regione cervicale sinistra. Pleiadi gangliari alle regioni inguinali e cervicali. Il malato soffre di rinite cronica con ulcerazioni ed abbondante secreto muco-purolento ematico fetido. A carico dell'apparato circolatorio si nota il primo tono alla punta alquanto ottuso, aia cardiaca nei limiti normali. Polso 90-100 leggermente teso. Lingua impatinata, addome leggermente meteorico. Fegato, milza nei limiti normale.

Esame neurologico. — Lievi tremori a mani protese, riflessi, tendinei alquanto esagerati, cutanei normali. Le pupille midriatiche, reagiscono un po' pigramente alla luce, bene all'accomodazione.

Esame psichico (25 novembre 1919). — Nel giorno consecutivo all'ingresso nella casa di salute, il P. si appalesa confuso, disorientato circa il tempo, ed il luogo, e presenta evidenti allucinazioni visive (nemici immaginari, animali, ecc.). Per due giorni ha dormito quasi ininterrottamente, svegliandosi solo per prendere del cibo che gli veniva offerto. Non rispondeva ed era impossibile qualunque ulteriore esame della psiche.

Diario (25 novembre 1919-14 febbraio 1920). — Dopo i primi giorni di degenza, durante i quali gli sono stati somministrati quindici grammi di cocaina in dieci giorni, ha cominciato a migliorare. Ha presentato peraltro allucinazioni visive abbastanza vive per circa un mese, e sulla base di queste si delinearono anche idee elementari di persecuzione: (molte persone si sarebbero accordate ai danni suoi, per toglierlo di mezzo, per farlo passare per pazzo, ecc.). A poco a poco ha migliorato e negli esami successivi è apparso individuo piuttosto taciturno, facile alla menzogna, deficiente di critica. Ha sempre cercato giustificare le malefatte adducendo la necessità nella quale si trovava di fare denari. Spesso assumeva atteggiamenti di vittima asserendo che individui di basso conio lo avevano circuito ed approfittando della sua debolezza gli avevano fatto compiere azioni riprovevoli per loro personale interesse: così dalla firma falsa nelle cambiali egli avrebbe ricavato un utile minimo, mentre la massima parte del guadagno sarebbe passata nelle mani dei compari. Nella Clinica ha cercato serbare un contegno abbastanza corretto tanto con i sanitari, quanto con il personale di assistenza. Negli ultimi giorni della degenza ha manifestato l'intenzione di non ricadere nel vizio che definisce detestabile e al quale imputa tutte le sue azioni poco corrette.

A richiesta della famiglia è dimesso il 14 febbraio 1920.

In questo caso si tratta di un individuo congenitamente anormale sul cui organismo hanno agito contemporaneamente i più vari fattori: due infezioni, lue e malaria, e quattro veleni (morfina, cocaina, alcool e nicotina). Così due ordini di fatti destano particolare interesse: la degenerazione del carattere culminante in atti criminosi (vie di fatto contro i genitori e parenti più intimi, cambiali false, ecc.), ed episodi psicopatici di una certa durata (da cocaina) caratterizzati da confusione mentale con allucinazioni, sulla cui base si sono svolte idee rudimentali di persecuzione.

OSSERVAZIONE XI.

S. C., di anni 39, possidente. — Entra il 31 gennaio 1920 nel Sanatorio di....

Anamnesi. — Nulla di notevole nel gentilizio. Ha moglie e quattro figli sani. A venti anni contrasse lue, che curò insufficientemente. Non bevitore. Fino al 1917 condusse vita regolare dedicandosi all'amministrazione del suo cospicuo patrimonio. In quest'anno (1917) senza ragione alcuna abbandonava improvvisamente la moglie e i figli per andare a convivere con una donna dedita notoriamente alla prostituzione. Nella stessa epoca e con la medesima donna cominciò a fiutare la cocaina in dosi che non sa o non vuole precisare. Nello stesso tempo e in pochi mesi dava fondo a parecchie centinaia di migliaia di lire in modo da compromettere seriamente il patrimonio della moglie e dei figli. Perdeva nel contempo ogni ritegno fino a condurre la concubina nella città ove la famiglia dimora abitualmente e propriamente in casa sua nella temporanea assenza di questa. Dal racconto degli amici si apprende che ad intervalli varii, in seguito a forti dosi di tossico, egli ha presentato episodi psicopatici caratterizzati da allucinazioni varie e da confusione mentale. Talora invece sarebbe andato soggetto a crisi di eccitamento a tipo ipo maniacale.

Negli ultimi mesi si sarebbe notata nelle urine — a periodi irregolari — presenza di glucosio. Viene internato legalmente nel Sanatorio essendo pendente contro di lui una causa di inabilitazione intentata dalla famiglia.

Stato. — Condizioni generali abbastanza buone. Rinite cronica con abbondante secrezione muco-purulento. Cuore, limiti normali, primo tono alla punta parafonico, secondo aortico lievemente rinforzato. Polso: 50-100. Milza, nei limiti. Fegato, non sporge. Urine: negative per l'albumina: traccie di glucosio. R. W. (nel sangue) negativa.

Esame neurologico. — Nessun dato anormale, all'infuori di una lieve anisocoria. Iridi ben reagenti alla luce e all'accomodazione. Nessun disturbo della parola: tutte le parole di prova vengono pronunciate speditamente e senza errori. P. lombare: liquor: non linfocitosi, albumina normale. Nonne-Apelt negativa. R. W. negativa.

Esame psichico. — Il P. è bene orientato, non presenta nè illusioni nè allucinazioni. Eleva proteste continue contro l'internamento che ritiene del tutto ingiustificato, in quanto da un mese non fiuterebbe più cocaina. In complesso mostra una notevole deficienza di critica, e una coltura inferiore alla norma e al grado sociale. È scarsamente affettivo verso i suoi, tanto che mentre afferma di amare i bambini, non mostra affatto di saper valutare il danno e il dolore causato alla famiglia col suo modo di agire. La capacità al calcolo è ben conservata. Nessun disturbo della scrittura.

Dimesso dal Sanatorio il 15 marzo 1920 dietro sua insistenza e a richiesta della famiglia.

Da informazioni avute risulta che il paziente, dopo un certo tempo dall'uscita dal Sanatorio, ha ripreso l'uso della cocaina e la vita sregolata di prima (dicembre 1920).

Il caso riferito ha importanza sopratutto dal punto di vista diagnostico: un luetico che sui quarant'anni mostra una grave alterazione del contegno e della condotta e si dà a spendere pazzamente con donne da trivio fino a compromettere un vistoso patrimonio in breve tempo, indirizza facilmente la mente verso ben più grave diagnosi (demenza paral.) quando non sia noto l'elemento etiologico del cocainismo. La demenza paralitica fu per altro eliminata come supposizione diagnostica, sia per il risultato del resto dell'esame psichico (assenza di sintomi demenziali, capacità al calcolo ben conservata, ecc.), sia per l'esame neurologico (nessun disturbo della parola e della scrittura) e perchè l'esame del liquor risultò normale.

L'interesse del caso è dato anche dalla capacità con la quale il tossico ha agito sopra la psiche di un individuo che all'infuori della lue, nulla presenta nell'anamnesi remota e personale: in pochi mesi si ebbe nel P. un profondo

e grave mutamento nella condotta e nel contegno con perdita dei valori etici più elementari, sì da doversi ricorrere dopo un anno e mezzo al processo di interdizione. Il P. ha pure presentato crisi psichiche di « ebrezza cocainica » caratterizzate ora da confusione mentale allucinatoria con episodi a tipo maniacale.

Osservazione XII.

P. D., di anni 20. — Entra il 30 marzo 1920 nel Sanatorio di....

Anamnesi. — Nulla dal lato ereditario. Ha goduto nell'infanzia di buona salute. Nel 1918 ha contratto la lue della quale, peraltro, si è curato in modo assai irregolare.

Non bevitore. Fumatore strenuo. Fin da bambino è stato di carattere ribelle, incapace di sopportare qualunque freno.

Da un anno circa (1919) fa uso di cocaina ed è stato riformato alla visita militare per « cocainismo ». Contemporaneamente si è dato a frequentare cattive compagnie e a fare una vita di sfrenata dissolutezza. Afferma che abitualmente fiuta da uno a due grammi al giorno, ma spesso sorpassa queste dosi. I parenti assicurano che egli è divenuto più che mai violento, sì da non indietreggiare avanti alle più grandi prepotenze quando ha bisogno di denaro, minacciando e passando a vie di fatto contro la mamma e le sorelle. Entra in casa di salute per divezzarsi dal veleno, dietro insistenza dei parenti.

Stato. — Pallore notevole della cute e delle muccose visibili, micropoliadenite cervicale e crurale. Lingua impatinata, alito fetido. Rinite con secreto abbondante, fetido, spesso sanguinolento, e con ulcerazioni della mucosa nasale.

Wassermann negativa nel sangue.

Esame neurologico. — Tremori muscolari negli arti; i riflessi profondi e superficiali sono vivacissimi; spiccata midriasi con reazione pupillare alquanto tarda alla luce.

Esame psichico. — Il Paz. è bene orientato circa il tempo, il luogo, le persone. Non si nota alcun disturbo psichico d'ordine sensoriale. Dai discorsi e dal contegno il paz. lascia rilevare un'assoluta inaffettività per i suoi parenti, nemmeno per la mamma. Delle persone di famiglia sparla come se non gli appartenessero. Facile ad assumere atteggiamenti spavaldi quando tratta con gli inferiori, e con le persone che lo temono, diviene cortese, umile, quasi servile quando ha a che fare con chi può prendere qualche misura a suo danno. È mentitore: inventa fatti e discorsi inesistenti per mettere in cattiva luce persone di famiglia, e per scusare sè stesso e le sue malefatte. L'assoluta deficienza dei sentimenti etici è mostrata dal fatto che delle azioni scorrette commesse si vanta, senza alcun ritegno.

Durante la degenza nella Casa non gli fu mai somministrata cocaina; per altro, causa il contegno scorrettissimo e indisciplinato, e non essendo stato accolto con ordinanza del Tribunale, la famiglia fu invitata a ritirarlo (21 aprile 1921).

L'importanza del caso è data dalla gravità delle alterazioni specialmente della sfera dei sentimenti (sentimenti etici, affettività, carattere, ecc.), indotte dalla cocaina in breve periodo di tempo in un giovane ventenne luetico e psichicamente predisposto.

Osservazione XIII.

M. Mario, da Reggio, di anni 30, possidente. — Entra nel Manicomio di Santa Maria della Pietà il 6 maggio 1920.

Dati anamnestici. — Circa sei anni fa contrasse la lue, della quale peraltro non si è mai curato con intensità e regolarmente. Saltuariamente strenuo bevitore di vino e di liquiri. I parenti dichiarono che è stato sempre un temperamento anormale e lo definiscono un tipo isterico: egli infatti cercò sempre di condurre vita nomade, avventurosa, stringendo relazioni e frequentando amici non confacenti alla posizione economica e sociale della famiglia.

Egocentrico fino all'esasperazione ha sempre cercato di condurre il pensiero e il giudizio degli altri nell'orbita dei suoi personali interessi. Da circa quattro anni ha cominciato a fiutare cocaina, raggiungendo da più tempo la dose quotidiana di quattro o cinque grammi. Fu più volte ricoverato in casa di salute privata, per il divezzamento della pratica, desiderando la famiglia che si togliesse il vizio a qualunque costo; ma talvolta non è riuscito nell'intento ovvero — appena dimesso — è ricaduto prestissimo.

Esame neurologico. — Ambedue le palpebre sono abbassate in tendenza alla ptosi (congenita). Tremori muscolari diffusi, assenti i riflessi rotulei e gli achillei; debole il farigeno, pupille miotiche, scarsamente reagenti alla luce; anestesia della mucosa del naso e del retrobocca.

R. W. (nel sangue e nel liquor) — negativa.

Esame del liquor: pressione normale. Albumina, due linee della provetta di Nissl. Reazione di Nonne-Appelt negativa.

Esame psichico. — Al momento del ricovero appariva molto depresso. Bene orientato circa il luogo, il tempo, le persone. Non aveva vere e proprie allucinazioni, ma affermava che sotto i suoi occhi i vari oggetti della stanza cambiavano continuamente di posto come se fossero animati di forza propria. Presentava anche illusioni olfattive in quanto asseriva di avvertire cattivi odori nelle vivande, negli oggetti, nella biancheria e anche di ciò elevava continue recriminazioni ai medici del reparto.

Nei giorni successivi essendosi iniziato il divezzamento di colpo, ed essendo stato circondato della più scrupolosa vigilanza perchè non riuscisse ad avere il tossico da fuori, ha presentato un lieve stato di eccitamento (ipomania). Si mostrava insofferente della disciplina dell'istituto, si bisticciava con gli infermieri, con i malati e talora era anche arrogante con il sanitario del reparto. L'operato del medico era continuamente soggetto alla sua critica nè rispettava la Direzione. Di quando in quando aveva degli impulsi di grafomania, durante i quali scriveva lunghe lettere ai medici, al direttore e alla famiglia cercando di dimostrare con mille chiacchiere che a lui era necessaria la cocaina, e che era una « sciocchezza » credere che gli fosse dannosa. Il medico del reparto gli consigliava di isolarsi un poco di più, e di cercare in una più sana disciplina di lavoro la via della sua guarigione; ma nemmeno questo consiglio incontrava la sua simpatia, perchè asseriva che quando sta solo gli nascono « i cattivi pensieri ». Interrogato su che cosa intenda per « cattivi pensieri » alludeva a vaghe idee di suicidio.

Status (14 luglio 1920). — Il Paz. ha notevolmente migliorato: le funzioni della vita vegetativa si compiono con grande regolarità, tanto che in poco più di due mesi è ingrassato di dieci chili. Insiste per avere le sigarette e poter fumare affermando che questo è l'inizio della sua guarigione esistendo — secondo lui — una specie di antinomia fra cocaina e fumo, nel senso che quando fiuta non fuma, e quando fuma ha nausea della cocaina. Psichicamente può ritenersi guarito. Le note neurologiche permangono invariate.

È dimesso guarito il 26 luglio 1920.

11 gennaio 1921. — Ho avuto occasione di rivedere il Paz. Attualmente non fiuta, conduce vita abbastanza regolare. Le note neurologiche permangono invariate, solo si provocano gli achillei, peraltro debolissimi.

Si tratta in questo caso di un individuo a larga tara neuropsichica personale, intossicato da più veleni: cocaina, alcool e nicotina cui deve aggiungersi la lue curata con scarsa diligenza. Queste varie cause hanno indotto una sindrome neurologica abbastanza imponente: tremori muscolari, mancanza dei riflessi rotulei ed achillei, pupille miotiche torpide alla luce, anestesia della mucosa nasale. Si poteva pensare che tali fatti non fossero espressione dell'intossicazione mista, ma di una malattia del midollo (tabe): lo si doveva però escludere per la mancanza degli altri sintomi della tabe e per il referto del liquor completamente negativo. Dal punto di vista psichico i fenomeni invece erano molto scarsi: qualche illusione visava ed olfattiva. Ricoverato e divezzato bruscamente mostrò nei primi giorni dapprima depressione, quindi lieve stato ipomaniaco. Dopo due mesi era dimesso psichicamente guarito, ma le note neurologiche permanevano immutate. E rimanevano ancora gravi dopo sei mesi, quando i riflessi achillei tornavano ad essere provocati debolmente.

Osservazione XIV.

G. F., di anni 22, studente. — Entra il 9 dicembre 1920 nel Sanatorio di....

Anamnesi. — Un bisnonno, due fratelli del nonno, e un cugino del Paz. sono morti suicidi. La madre è affetta da morbo di Basedow.

Il padre conduce vita irregolare, dedito al giuoco e alle donne. Una sorella del P. è una ipotiroidea. Ha sofferto le malattie dell'infanzia, e a 17 anni un grave tifo. Nega lue. Non è bevitore, nè fumatore. Da ragazzo abusò della venere solitaria, ma presto iniziò la vita etero-sessuale, e allora abbandonò la masturbazione. Frequentò le scuole con buon successo quantunque non mostrasse mai grande resistenza alle fatiche cerebrali. Nell'inverno 1918 condottovi da alcuni amici cominciò a frequentare locali ove si fumava l'oppio, ma solo per poche volte. Nell'estate del 1915 si diede a fare uso di etere per aspirazione, solo quando si trovava in compagnia di alcune donne che a ciò lo spingevano e lasciò subito la pratica. Dal dicembre 1919 ha cominciato a fare uso di cocaina per fiuto: talora ha interrotto per qualche giorno, ma poi ha sempre ripreso con intensità. Da allora il Paz. ha cominciato a condurre vita disordinata non dedicandosi più ad alcun lavoro, malgrado le insistenze dei famigliari. Per mancanza di denaro ha commesso anche azioni scorrette. Ha frequentato ritrovi ove si compivano orgie con speciali riti e pare che si sia anche dato a pratiche omosessuali. Da qualche giorno ha crisi di cardiopalmo. Entra nel Sanatorio per il divezzamento.

Stato (10 dicembre 1920). — Individuo di costituzione piuttosto gracile, a masse muscolari e pannicolo adiposo piuttosto scarso. Cute e mucose visibili pallide: toni cardiaci netti, il primo tono alquanto rinforzato alla punta, polso frequente.

Sistema nervoso.— Lievi tremori a mani protese, riflessi profondi e superficiali vivacissimi, pupille midriatiche torpide alla luce, ipoestesia della schneideriana e del faringeo.

Esame psichico. — Individuo d'intelligenza normale e di discreta coltura. Nessun disturbo sensoriale. Critica con sufficiente acume il suo passato contegno e ne riversa la colpa sopratutto sul padre e sul cattivo esempio da questo dato ai figli. Dimostra una certa affettività verso la mamma ed i fratelli, ma è ostile verso il padre. Mostra grande desiderio di emendarsi e di poter tornare ad una saggia vita di proficuo lavoro.

Sunto del diario. — Essendo stata tolta bruscamente la droga nei primi giorni ha sofferto di cefalea, insonnia ostinata e debolezza generale. Le prime sono state combattute con antinevralgici, con veronal e con bagni caldi prolungati e ripetuti, la seconda con tonici, massaggi, ecc. Dopo pochi giorni il Paz. si è completamente ristabilito.

Esce dal Sanatorio il 4 febbraio 1921.

Questo caso mi parve degno di essere riferito per due fatti: anzitutto la maggior facilità con la quale un predisposto (tara ereditaria) cade nella tossicomania per cocaina che non in altre. Questo malato aveva iniziato l'uso dell'oppio, ma presto abbandonava la pratica, così si dava all'etere e del pari lo tralasciava, della cocaina invece diveniva preda facilmente e per il divezzamento si rendeva necessaria la casa di salute.

Secondo punto da rilevare è che in un anno appena dall'uso della droga, un individuo di coltura discreta, d'intelligenza normale, e di principi etici sviluppati si è trasformato completamente: si dà alla vita sregolata, per mancanza di denaro compie azioni disoneste e diviene un omosessuale mentre fino allora non aveva mai dato ragione alla famiglia di lamentarsi di lui. Appena ricoverato e disintossicato la critica in ordine gli permette di stigmatizzare il suo operato ed egli desidera guarire completamente per riprendere una normale vita di lavoro.

Osservazione XV.

T. Gino, da Colonnato (Firenze), commerciante, di anni 30. — Entra nel Manicomio di S. Maria della Pietà il 13 gennaio 1921.

Anamnesi.— Nulla nel gentilizio. Nega lue. Ha contratto una blenorragia complicatasi con orchite. Nel gennaio 1919 ha preso moglie, la quale ha avuto una gravidanza terminata con un aborto, nessun figlio. Alla fine del 1919 ebbe occasione di conoscere una donna che lo instigò all'uso della droga. La prima volta ne riportò un effetto quanto mai disastroso: cefalea, cardiopalmo, ed insonnia per più giorni. Per un mese non ritentò la prova, ma poi le medesime circostanze lo attrassero nuovamente verso il tossico, e l'uso allora divenne quotidiano. Afferma di avere cercato nella cocaina la produzione di sensazioni piacevoli, di quei paradisi artificiali che più volte gli erano stati descritti, ma la sua aspettativa ne andò completamente delusa, chè non riuscì mai in questo intento. Notò invece al principio che la cocaina gli dava una maggiore resistenza alla fatica: così — ad esempio — potè lavorare per quattro giorni di seguito, senza dormire, mangiando poco, scrivendo fino a duecento lettere al giorno. Potè anche fare viaggi lunghi e faticosi senza sentire stanchezza, come pure in una notte di burrasca— durante un viaggio di mare — mentre gli altri soffrivano egli rimaneva in calma e capace di aiutare i compagni. Ma dopo un anno appena, sul finire del 1920, cominciarono gli effetti del tossico: a periodi brevi di eccitamento, durante i quali lavorava senza dormire e senza mangiare, seguivano periodi di depressione durante i quali dormiva per ventiquattro ore di seguito, ed è giunto a rimanere coricato fino a quattro giorni. Contemporaneamente si sentiva spinto verso altri veleni e diveniva alcoolista e fumatore accanito. Spesso era irritabile fino a passare per un nonnulla a vie di fatto e a picchiare la moglie provandone poi grandissimo rimorso. Questi fatti si verificavano specialmente al mattino e si attenuavano nel corso della giornata dopo le prime prese del tossico. Gli istinti sessuali — che per lo passato erano stati sempre vivacissimi — cominciarono a diminuire fino ad essergli possibile il coito solo dopo presa la droga, gli era impossibile al mattino. Col progressivo decadimento delle forze si accentuava il disastro economico della famiglia, in quanto non accudiva più ai suoi affari o solo saltuariamente.

Per il desiderio dei parenti, cui il malato non si era opposto, veniva internato per il divezzamento.

Stato. — Individuo a condizioni generali alquanto scadenti. Rinite cronica con secrezione purulenta, erosioni della mucosa, in qualche punto sanguinante. Cuore: 1° tono parafonico. Polso piccolo, frequente: 100-110. Urine: negative per l'albumina e il glucosio. R. W. (nel sangue) negativa.

Esame neurologico. — Lievi tremori a mani protese, riflessi profondi esagerati, faringeo debole, ipoestesia della mucosa schneideriana.

Esame psichico. — Il Paz. è bene orientato rispetto al luogo, al tempo, alle persone, non soffre illusioni nè allucinazioni e tanto meno idee deliranti. Narra con facilità quanto si riferisce alla sua vita e si mostra sincero; calmo, docile, rispettoso, appare convinto del danno della pratica, sopratutto per l'andamento dei suoi affari, e vuole ad ogni costo guarirne completamente.

Sunto del diario. Si toglie bruscamente la droga senza riscontrarne alcun fenomeno spiacevole: il veronal è sufficiente per tenerlo calmo, e in pari tempo, mantenendosi buono l'appetito tutte le condizioni del paziente migliorano rapidamente. In poco meno di un mese il Paz. è ingrassato di otto chili. Dopo due mesi esce guarito e desideroso di tornare alla sua famiglia e ai suoi affari.

In questo malato — intelligente e chiaro espositore — fu possibile studiare con esattezza l'azione della cocaina dal primo giorno del fiuto fino all'internamento per la soppressione della pratica. In primo tempo la droga agiva come stimolo generico per la resistenza alla fatica e al lavoro cerebrale, quindi a poco a poco diveniva lo stimolo necessario per tutte le azioni. A brevi periodi di eccitamento seguivano crisi di depressione fino a giungere alla incapacità al lavoro mentale, allo sforzo fisico e al coito. Questo nel breve periodo di un anno. L'insufficienza dello stimolo-cocaina reclamava la ricerca di altri tossici (alcool, fumo) che facilitavano l'azione deleteria del primo.

Furono inoltre riscontrate le note somatiche e neurogiche già illustrate nei casi precedenti.

OSSERVAZIONE XVI.

M. I., di anni 27, romano, possidente (1917-1921). — Il padre ha sempre condotto vita palesemente irregolare convivendo con donne di caffè-concerto e non sdegnando di tenere i figli a contatto con le sue amanti. La madre è un'emicranica ed artritica. Un fratello, senza essere un tossicomane, non ha mai condotto vita regolare. Il Paz., quantunque dotato di svegliatissimo ingegno, non ha fatto studi regolari. Giovanissimo ha frequentato gli ambienti meno adatti alla educazione di un giovinetto, e ben presto è rimasto vittima del gorgo. Divenuto sifilitico e cocainomane prestissimo, a 20 anni, è il più tremendo fiutatore che esista nella nostra citttà, non solo per la quantità (fino a nove grammi al giorno), ma anche per essere il più alacre propagandista della pratica. Parlatore vivace, coloritore elegante delle ebbrezze cocainiche, gode di una evidente supremazia nell'ambiente e facilmente persuade all'uso della droga. Così tutte le sue amanti. prima o poi, divennero cocainomani, e di queste una morì per tubercolosi polmonare e una ammalò di infiltrazione dell'apice con emottisi: di entrambe ho riferito la storia (Osservazioni n. 3 e 4). A quando a quando è eteromane, diventa talora oppiomane, spesso alcoolista, sempre fumatore strenuo. Per quanto ricco non sempre la disponibilità paterna è sufficiente alle sue esigenze ed allora si carica di debiti, ciò che gli riesce molto facile data la notorietà e il fido del quale gode il padre. Presentemente però questi è stato costretto a falo interdire dal Tribunale. Arruolato a 20 anni compì il servizio militare nei volontari di un anno, non mostrando attitudini alla disciplina. Una volta ad esempio fu punito severamente perchè mentre era in prigione, riuscì corrompendo con molto denaro mezza caserma, a farsi arrivare nella cella donne e champagne. Richiamato alle armi per la guerra fu sempre mandato in lunghe licenze di convalescenza per cocainismo. Attualmente la sua vita scorre nella grigia monotonia di chi ha del tutto abbandonato ogni manifestazione di attività umana. L'ordine delle ore è per lui completamente invertito. Si alza nel pomeriggio quando i residui della precedente ubriacatura notturna sono attenuati e allora inizia la grande e unica occupazione della sua giornata: la toilette del naso. La polvere di cocaina con la rinite cronicissima purulenta ed ematica della quale è affetto determinano nel suo naso delle incrostazioni che egli asporta con uno speciale lavoro di pinze e con un cucchiaino di osso. In questa bisogna passa delle ore. Quindi esce alla ricerca della droga per sè e per la sua compagna, sempre cocainomane più o meno inveterata. Mangia poco e in ore irregolari, talora invece ha dei veri acessi bulimici per i quali deve in una qualunque ora, entrare in un restaurant e prendere all'istante quello che trova di pronto. Durante uno di questi impulsi un giorno balzò d'un tratto entro una trattoria e afferrò con le mani trangugiando quanto gli capitò sott'occhio, mentre accorrevano i camerieri credendo che si trattasse di uno scroccone. Con tutte le manifestazioni dell'essere veramente vitale si è andata in lui spegnendo anche l'attività sessuale tanto che può usare solo raramente e in certe determinate condizioni delle quali si dirà in appresso.

Status. — Avendo occasione di visitare il paz. da più anni riferirò in sunto le sue condizioni attuali:

Individuo quanto mai deperito: magro, pallido con micropoliadenite, le mani e i piedi quasi sempre umidi di sudore. Ha il naso deformato con rinite cronica ematico-purulenta, con ulcerazioni profonde della mucosa, e perforazione del setto. La lingua è arida, impatinata, rugosa. Faringite ronica. Cuore: 1° tono alla punta parafonico, secondo aortico lievemente rinforzato. Polso piccolo frequentissimo: (pulsaz. 100-120-140 al 1').

Esame neurologico. — Tremori alla chiusura della rima palpebrale a mani protese. Forza muscolare scarsa, facilmente esauribile. I riflessi tendinei tutti vivacissimi; i cremasterici e gli addominali, vivaci. Faringeo assente. Iridi midriatiche, rispondono pigramente alla luce. Anestesia completa della mucosa del naso. Anosmia.

Esame psichico. — Nelle ore nelle quali non è sotto l'azione della cocaina l'attenzione è vigile, la percezione prontissima, l'ideazione in rapporto con una

scarsa coltura ma con una intelligenza superiore alla norma. Colpisce nelle conversazioni con il paziente la completa deficienza dell'affettività e del senso etico. Per il padre e la madre non ha che delle manifestazioni affatto esteriori in rapporto sopratutto con i larghi mezzi finanziari dei quali può in grazia loro disporre. In realtà non sente per loro nessuna profonda affettività ed è perfino lungi da lui quel senso di religioso rispetto dei rapporti intimi dei genitori per il quale ciascuno ama quasi di velare di mistero la sua procreazione. Egli ha bisogno durante il coito di pensare allo stesso atto compiuto dai genitori, e solo quando è dominato da questa idea coatta, riesce ad avere l'erezione. Nè circonda di alcuna dignità i suoi amori e le sue donne: per poter procurare al suo membro le parvenze della capacità al coito non esita da qualunque stravagante eccitamento fino a condurre la sua amante nei postriboli per assistere a speciali riti, e ad obbligarla ad avere contatti lesblici con una prostituta del più basso conio. Del pari riesce ad eccitarsi e a mantenere durante il coito l'erezione se la donna ripete insieme con i nomi dei suoi precedenti amanti, tutte le oscenità compiute con loro. D'umore quasi sempre gaio, diviene triste e irritabile nelle ore che precedono la notte, quando non ha ancora fiutato. Quando comincia le nuove prese ritorna allegro, vivace, simpatico « causeur ». Se non eccede, non si appalesa per un intossicato altro che per una certa fatuità del contegno, per la eccessività di qualche scherzo, per la facile tendenza al discorso salace anche in presenza di persone non facili a sopportarne. Proseguendo nel fiuto pur rimanendo un certo grado di eccitamento, sopratutto a carico della fantasia, le idee appaiono meno collegate e si nota una certa incoerenza fino alla fuga delle idee. A dimostrazione di ciò riporto una lettera scritta dal paziente ad una amica mentre era in preda a forte intossicazione:

« *Maria,*

« Il velo della grande Iddia (1) è nella pausa bianca che precede e segue il segno scritto, è tra il melodiare della mia penna e l'ascoltare vago del tuo occhio. Io ti porgo la lampada e tu accendila: l'oscuro nemico si fortifica col sangue che perdo. La catena delle mie umiliazioni è molto più forte della spada di qualunque aggressione, la mia rassegnazione e la mia fede mi protendono la fiaccola che illumina le oscure vittorie. Troppe lacrime e troppo riso ho sperperato per piangere e ridere ancora. Le lotte preparano giorni tranquilli. L'illusione è finita: il mondo delle allucinazioni non è, il vero solo essenza è. Nella negazione e nell'affermazione ecco il libero arbitrio. Se ti ho dato la mano e tu hai ritratto la tua, se l'aiuto dell'animo è stato confuso, con l'usualità tediosa e uguale delle cose basse della vita, il grande dolore è valso a salvarmi.

« La nostra Iddia vigila, dico la nostra perchè ho grande il sentimento umanitario: se apparentemente lo sguardo inganna c'è lo spirito che non mente. Tu sei ammalata come me, ma la servitù a volte dà la supremazia e l'impero. A giorni io compirò il mio gesto, sarà molto drammatico. Ascolta. Abbi fede. Credi, voglio che tu segua la via retta... ho ritrovato ciò che ho perduto per sempre... questa notte passata è stata terribile e bella... è vero dunque?!... morire prima di morire... questo è il mio motto!... io ti porgo la mano fraternamente... me la ricusi? Un giorno ci siamo baciati... quello che fu sarà... la vita è l'attimo che fugge...

« Lo spirito è al difuori del tempo e dello spazio... è eterno... io ti porgo fraternamente la mano... me la ricusi?... ti restituisco il bacio che tu un giorno apprezzasti... desidero due parole... anche l'offesa... poi potrò dirti tutto quello che ho fatto durante la vita e durante la morte ».

Riferisco anche una pagina del taccuino del malato scritta prima e durante il fiuto (per invito del relatore).

« Giovedì notte:

« Noi malati mai potremo comprendere quanto ci rendiamo ridicoli verso
« il mondo che saviamente trascorre il tempo, e si gode la vita — parola che a
« noi suona male. — Si!... noi giuochiamo con la vita, noi lentamente avvele-
« niamo il nostro sangue per avere brevi momenti di piacere... noi cocainiz-

(1) La grande Iddia: La cocaina.

« ziamo i nostri sensi... ecco... perchè le prime prese mi dànno disgusto?... noi
« abbandoniamo il nostro corpo lasciandoci cadere supini sul letto... la siga-
« retta accesa, noi nicotinizziamo i nostri sensi!... aspirando il fumo e lascian-
« dolo sortire dal naso sentiamo di essere felici, padroni di tutto. Fra una presa
« ed una sigaretta corriamo godendo verso la morte: sì la morte è bella! Que-
« sto è un motto che solo noi possiamo comprendere! Amore-Cocaina-Morte!...
« prendere la cocaina è piacevole, il fumo è piacevole, ed il piacere è fumo e
« cocaina-fumo... Il parlare e lo scrivere troppo, bambinone, nuoce alla pro-
« pria fama... ».

Il paz. ha spesso allucinazioni visive a contenuto zoopsico e più frequentemente gli sembra vedere mostri dalle forme strane sulle pareti della camera, sul letto, sui mobili. Talora ha anche avuto allucinazioni uditive sembrandogli che persone lo sorvegliassero oltre la porta, di sentirli camminare nell'appartamento, ecc. Questi episodi sono transitori e in rapporto con dosi elevate di tossico: generalmente allora si addormenta per molte ore, dopo di che si sveglia alquanto disorientato rispetto al tempo, poi a poco a poco torna del tutto in se. Se non fiuta è agitato, ansioso, irrascibile e allora è facile alla collera con chicchessia, trascendendo subitamente a vie di fatto. Ciò peraltro si è verificato molto raramente chè il paziente è sempre riuscito ad essere provvisto di cocaina in grande quantità. Anche quando e dove era difficile averne egli riusciva a procurarsela ricorrendo ai mezzi più ingegnosi suggeritigli dalla sua finissima intelligenza. Così durante il tempo che era ricoverato in uno Ospedale militare in osservazione riuscì a cambiare il suo vestito di malato con uno prestatogli da un amico e convenientemente imbottito di cocaina. In altro ospedale fu segregato in modo da non avere contatti con persone che gli potessero procurare la droga: la sua amante — strenua cocainista come lui — affittò una camera che era di prospetto a quella dell'ospedale ove trovavasi l'amico, e gli faceva arrivare la cocaina sotto forma di piccoli proiettili che venivano lanciati dall'interno di una canna nella quale soffiava un robusto operaio, prezzolato per la strana bisogna.

Non fu mai possibile convincere il paziente ad entrare in una casa di salute per il divezzamento.

Questo malato che fu seguito da vicino per diversi anni (dal 1917 al 1921) dà una esatta idea di quello che può la cocaina — ininterrottamente usata — sull'organismo. Qui il decadimento fisico procede di pari passo col psichico e un individuo intelligente e sano dopo un paio di anni diviene il vero succube del veleno. Astenico ed impotente, incapace a qualunque sforzo fisico anche la degenerazione del carattere è ben presto raggiunta. Solo nelle ore dell'intossicazione sembra che quel cervello lavori, ma la lucidità è di brevi istanti, che subito la fuga delle idee e la incoerenza dominano la psiche. È assai difficile infati trovare il significato di quelle frasi monche, di quelle idee sconnesse, ed incoerenti che compongono lo scritto citato. È evidente però la coscienza del completo dominio che nel tossicomane esercita la cocaina, onde l'appellativo di « grande Iddia » e di « nostra Iddia ». Benchè orientato, nello scrivere aveva forse allucinazioni, certo ricordava di averle avute, e su questa base comincia a profilarsi l'idea suicida (gesto drammatico) così frequente nei cocainisti. Dal principio alla fine dello scritto si vede progredire d'intensità la fuga delle idee fino alla vera incoerenza, e ciò evidentemente per l'aumentare dell'intossicazione a causa delle prese successive di droga.

Mentre nel malato in esame le allucinazioni erano abbastanza frequenti, fenomeni psicopatici più salienti si avevano solo durante l'azione di dosi alte (ebbrezza cocainica).

Osservazione XVII (Marmo 1921).

Ida D. G., anni 23, da Roma.

Niente nel gentilizio. Nega lues. Abitualmente non fa uso di vino nè di liquori, ma talora ne beve anche smodatamente. Abusa di caffè (7-8 tazze *pro die*) di the (2-3 tazze) e di fumo (50-60 sigarette al giorno). Ha seguito vita regolare fino a circa quattro anni fa insieme con il marito dal quale ha avuto una

bambina vivente e sana. Abbandonato quindi il tetto coniugale per seguire un altro uomo ha cominciato dopo qualche mese a darsi a facili amori. In questi ultimi anni non ha avuto aborti spontanei. Ha iniziato l'uso della cocaina nel luglio 1920. Afferma di avere cominciato di sua iniziativa vedendo che nell'ambiente da lei frequentato tutte ne prendevano, e di averne fiutato la prima volta soltanto mezzo grammo. L'effetto che ne riportò fu il seguente: senso di ubbriacatura, come se avesse bevuto molto vino, nessun eccitamento sessuale — anzi l'opposto: ripulsione per il coito — lieve stato di ansia accompagnato da cardiopalmo e da insonnia. Il giorno seguente aveva la lingua secca, la gola arsa, cefalea, inappetenza. Da quel giorno ha continuato sempre a fiutare, aumentando la dose fino alle quantità attuali: tre quattro grammi *pro die*. Attualmente la droga le procura un senso di benessere, di allegria, e di non curanza di quanto la vita offre di brutto e di doloroso. Talora però — da qualche tempo — se essa abusa nel fiuto oltre la dose detta, è presa da nausea e talora anche da vomito, ed è obbligata a stare due o tre giorni senza prenderne. Allora diventa dapprima depressa, e dorme fino a ventiquattro ore di seguito, poi a poco a poco la depressione è sostituita da eccitamento con ansia e allora comincia di nuovo a fiutare. Queste sofferenze non furono peraltro mai molto gravi perchè ha sempre a sua disposizione la droga. Soltanto una notte che ne era rimasta priva fu obbligata ad alzarsi verso l'alba e ad andarne in cerca in locali a lei noti.

Da una settimana circa la paziente afferma di non stare più bene: si sente agitata, qualche cosa le stringe il petto e il cuore, non può stare ferma, ha continuo bisogno di camminare, di muoversi, di gridare. Assicura che qualcuno la spia dietro la porta, tanto che di giorno non può rimanere in casa e di notte veglia in continua osservazione dei battenti chiusi, oltre i quali si nasconderebbero le persone incaricate di sorvegliarla. Talora scende di balzo dal letto e corre ad aprire, ma non vede nessuno e sente le persone fuggire in punta di piedi. Nello stesso tempo — specialmente nelle ore della sera — vede animali correre sul suo letto una ridda continua: sono topi, pesci, gatti bianchi che si rincorrono sulle coltri. Queste « visioni » sono talora accompagnate da improvvisi guizzi di fiamme che attraversano il campo visivo insieme con ombre nere, che non sa riconoscere, ma che definisce « mostri ». Raramente in questa ultima settimana è riuscita a dormire, e nei brevi periodi ha fatto sogni stranissimi nei quali domina il contenuto terrifico: cimiteri, morti, bestie, pesci che l'assalgono.

Ha messo tutti questi fenomeni in rapporto con maggiore bisogno del tossico e non potendone fiutare di più perchè il suo naso è dolorante ha ricorso alle più strane esasperazioni: ha mescolato la cocaina ai cibi, ha imbevuto di soluzione satura di cocaina le sigarette, poi le ha essiccate e quindi fumate.

Negli ultimi due giorni si sono aggiunti disturbi tattili subiettivi nel senso che alla paziente sembra continuamente di essere punta dalle pulci: vuole tagliarsi i capelli che afferma debbano essere « un nido di pidocchi ».

Status (12 marzo 1921). — Lingua rugosa, secca, con papille sollevate, alito fetido. Polso piccolo, frequentissimo 130-140.

Esame neurologico (dati positivi). — Tremori fibrillari alla chiusura della rima palpebrale, nell'atto di digrignare i denti, a mani protese. Riflessi tendinei vivacissimi, deboli i cutanei. Faringeo assente, iridi midriatiche, alquanto torpide alla luce. Anestesia della mucosa nasale, alternata con zone di iperestesia in rapporto a lesioni a tipo erosivo.

Esame psichico. — Percezione pronta, attenzione scarsa. L'orientamento è ben conservato e la paziente riconosce anche di essere ammalata, pur non volendo ammettere che la causa sia la cocaina. L'umore è variabilissimo e anche durante l'esame passa facilmente dal riso al pianto. Racconta le sue allucinazioni tattili, visive e uditive ridendone con fatuità, ma poi ad un tratto finisce col divenire seria e dà sfogo ad una interpretazione delirante delle medesime asserendo che effettivamente molte persone la sorvegliano (agenti di questura, e guardie regie) per sorprenderla nell'atto di tabaccare e condurla in prigione o al manicomio.

La paz. rifiuta la proposta di internarsi in luogo adatto per il divezzamento.

10 settembre 1921. — La paz. torna all'ambulatorio per mostrare una manifestazione cutanea che mette in rapporto con la cocaina e con le allucinazioni tatili che avverte e per le quali è costretta a continui grattamenti. Infatti si constata che oltre alle lesioni di continuo in rapporti con i maltrattamenti imposti alla cute presenta una tipica roseola, manifestazione del periodo secondario di una lues della quale sfugge l'accidente iniziale. Alla rivelazione la paz. cade in deliquio, poi si mostra eccitata e afferma che non le resta che il suicidio. A poco a poco si calma e afferma che lascierà la cocaina e si curerà.

15 ottobre 1921. — La paz. segue la cura antiluetica mista (mercuriale e neosalvarsan). Non fiuta poi cocaina, sono scomparse tutte le manifestazioni sensoriali che presentava.

In questo caso si tratta di una giovane donna, senza precedenti ereditari e famigliari degni di nota, spinta alla pratica del cocainismo dal puro spirito di imitazione (luglio 1920). In breve il tossico induceva turbe della vita vegetativa e l'esame neurologico del marzo 1921 mostrava: tremori muscolari, riflessi tendinei vivacissimi, faringeo assente, pupille midriatiche e torpide alla luce. L'esame psichico mostrava allucinazioni tattili, uditive e visive, prevalentemente serotine, assai vivaci si da potersi parlare di una vera e propria « allucinosi tossica da cocaina ». Ciò nonostante l'orientamento era perfetto, come pure mentre la critica era per il resto ben conservata, per quanto riguardava le allucinazioni asseriva che in realtà era spiata da persone che volevano condurla in prigione o al manicomio. Un mese dopo contraeva la lue e interrompeva la pratica tossica, rientrando nelle normalità della sfera psichica.

Osservazione XVIII (aprile 1921).

A. M., di anni 34, possidente. Nulla nel gentilizio. Nega lue. Non alcoolista. Un'amica lo istigò alla pratica della droga. Non ne prende quotidianamente però ogni volta ne fiuta quantità rilevanti (fino a 3-4 grammi). L'effetto che gli produce è costante: dapprima leggero cardiopalmo, sudore, poi senso piacevole di benessere, forte eccitamento sessuale che giunge alla più alta esasperazione senza che riesca ad eiaculare.

Esame somatico. — Individuo a sviluppo muscolare scarso. Cute e mucose piuttosto pallide Iperemia della mucosa nasale. Polso frequente 100-110. Toni cardiaci parafonici.

Esame neurologico. — Lievi tremori dei muscoli perioriali, a mani protese in atto di chi giura. Riflessi profondi e cutanei vivacissimi. Pupille uguali e di media ampiezza alquanto torpide alla luce. Ipoestesia della mucosa del naso.

Esame psichico. — Non disturbi sensoriali. I processi psichici elementari sono normali. Dalle conversazioni con il paz. si rileva una chiara deficienza di critica e una fatuità nel contegno.

Questo caso è stato riferito per la peculiare e sigolare azione della cocaina, che mentre esalta nel paziente la « libido » sembra inibisca l' « eiaculatio ». Fra le osservazioni consacrate nella letteratura e fra le mie è — credo — unico esempio.

EPICRISI.

Quanto è raccolto nella letteratura, e quanto ho potuto riferire nelle storie cliniche mostrano anzitutto come si debbano nettamente distinguere gli effetti della cocaina inspirata per la prima volta da quelli che si sommano quotidianamente nel cocainista cronico, o cocainomane propriamente detto. Quindi la necessità, volendo sintetizzare ciò che gli altri hanno descritto e quanto è documentato dalle mie storie, di separare in due capitoli ciò che riguarda l'uno da ciò che riguarda l'altro.

COCAINISMO ACUTO.

Mantegazza a proposito della prima ebbrezza cocainica da lui stesso provata scriveva: « Dopo una piccola dose di cocaina si prova una sensazione di calore tiepido per così dire fibrillare che si estende a tutta la superficie del corpo. Si crede rilevare che le forze nervose vadano crescendo e che la vita divenga più attiva e più intensa. L'individuo avverte una sensazione totale di benessere indefinibile. Egli si sente più robusto e più agile. Sembra che la pienezza della vita ci soffochi, si prorompe in parole energiche e ci si sente disposti in modo singolare ad esercitare le proprie forze muscolari nelle più diverse maniere. Io che sono naturalmente fra i più incapaci in ogni specie di esercizio ginnastico mi sentivo di una agilità straordinaria, e saltai a piedi uniti su di una scrivania piuttosto elevata mostrando tanta leggerezza e disinvoltura da non disturbare neppure sfiorandoli nè il lume, nè i libri numerosi che la ingombravano ».

H. Piouffle, afferma che in un individuo vergine dall'intossicazione cocainica e nell'intossicato cronico — se sorpassa alcune dosi — si ha un insieme di turbe, essenzialmente passeggere, che costituiscono il cocainismo acuto e si possono descrivere sotto il nome di « ebbrezza cocainica ». In questa egli distingue tre stadi: stadio di eccitazione, caratterizzato dall'euforia, iperdinamismo, diminuzione delle facoltà critiche, e del controllo; stadio delirante, caratterizzato dall'esasperazione delle turbe precedenti fino alla confusione mentale e agli impulsi violenti; stadio comatoso caratterizzato dalla risoluzione muscolare, dal sonno profondo e dalla incoscienza assoluta. Oltre a questo ultimo stadio si dovrebbe ricordare quello particolare dell' « ebbrezza convulsiva cocainica » le cui manifestazioni muscolari e psichiche ricordano l'ebbrezza da assenzio.

A noi sembra che quanto avviene nei già iniziati al momento che aspirano una maggiore quantità di tossico, raggiungendo l'ebbrezza cocainica, si debba distinguere dagli effeti del fiuto della cocaina in chi lo compie per la prima volta: sono tutt'altro che identici. Si deve anzitutto riconoscere che questi sono assai diversi nei vari soggetti e che anzi esistono particolari disposizioni individuali per le quali dosi anche piccole possono riuscire fatali. Ciò è ad esempio noto a quanti per la piccola chirurgia delle specialità usano localmente la cocaina come anestetico: sono descritti nella letteratura spiacevoli incidenti per piccolissime dosi. A questi sembrano più predisposti i giovanissimi, i vecchi e gli anemici. Tenendo conto di quanto ci è stato descritto dai cocainomani più degni di fede e di quanto io stesso ho veduto, assistendo a sedute di cocainomani cui prendevano parte degli iniziandi alla pratica, mi sembra che gli effetti del fiuto della cocaina a chi non ne ha mai usato possano essere così riassunti: Dapprima — allo inizio delle prese — si hanno dei fenomeni puramente locali dovuti alla polvere che attraverso il naso passa nel retrobocca. Quindi senso prima di freddo, poi di calore al naso e alla faccia, quindi di enfiamento della mucosa nasale, cui segue presto l'insensibilità della stessa regione e del retrobocca. La salivazione aumenta, un sapore amaro molesta l'i-

niziato, mentre la lingua sembra « ruvida ed ingrossata ». Subito dopo s'iniziano i fenomeni a carico del cuore e del polso in quanto si avverte l'aumento della frequenza delle pulsazioni accompagnato da rossore e calore del collo, e talvolta da ambascia precordiale. In questo momento si nota un certo grado di eccitamento psico-sensoriale: l'individuo trasalisce al minimo rumore, ha reazioni che non sono adeguate agli stimoli, è espansivo, gaio, ride con facilità, più raramente diviene triste e piange. Non avverte allucinazioni nè illusioni, nessuna di quelle « visioni » care a quanti cercano di procurarsi i così detti paradisi artificiali. Sono piuttosto in uno stato psichico speciale che essi generalmente definiscono « irreale », di sospensione, per il quale si sentono come « distaccati » dal mondo che li circonda, e che si traduce nell'abolizione della volontà e della critica. Alle prime dosi la cocaina è tutt'altro che un afrodisiaco e quindi è assai raro che l'individuo subisca la prima volta un eccitamento sessuale. Se la quantità fiutata fu minima, può essere che l'individuo sia ancora capace di compiere il coito, risentendo anche la sessualità di tutto l'eccitamento psico-motorio, ma per poco che la cocaina abbia esercitato la sua azione l'individuo resta sessualmente inerte anche vicino alla donna desiderata. Ciò può essere paragonato a quanto succede per l'alcool: è di esperienza assai volgare che se « sine Bacco friget Venus », è anche vero che quando le libazioni furono copiose, Afrodite si vendica del Dionisio intemperante.

Tutto ciò se la dose di cocaina aspirata fu modica e non si sorpassò il mezzo grammo circa. Se al contrario l'individuo non pratico e sconsiderato, continua a fiutare come un esperto allora il quadro cambia a poco a poco. Un senso di malessere si impadronisce di lui, le fauci sono aride, la salivazione cessa per cedere il posto alla secchezza della lingua, si ha nausea, vomito, vertigini, raramente convulsioni e allucinazioni, il polso è sempre più celere, il respiro frequente, con rilevante senso di ambascia. A questo stadio l'individuo cocainizzato mostra all'esame del medico: volto pallido, facies sofferente, pupille fortemente midriatiche, diminuzione fino alla scomparsa dei rotulei. Il polso è celere e piccolo, il respiro frequente, il corpo madido di sudore, l'individuo cade in collasso e talora si può avere la morte con i fenomeni della paralisi cardiaca e respiratoria.

Questa gamma fenomenica per l'azione del fiuto di cocaina è raggiunta prima o poi nei vari soggetti non solo a seconda della quantità aspirata e delle speciali predisposizioni dei singoli individui, cui già facemmo cenno, ma anche per le condizioni locali della mucosa nasale e per il modo con il quale il tossico viene fiutato. Basta pensare infatti che in una mucosa già infiammata per altre cause, l'assorbimento sarà maggiore, come pure se l'individuo fiuta poco per volta e a lente prese la quantità di tossico assorbita nell'unità di tempo sarà ben diversa di fronte a quella aspirata violentemente e rapidamente assorbendo non solo per il naso, ma per il faringe, e anche per lo stomaco se parte del tossico vi giunge con la deglutizione.

COCAINISMO CRONICO.

L'individuo che ha tabaccato la cocaina per la prima volta, torna con grande facilità ad annusarla e dopo pochissimi giorni sente la necessità del

tossico. In alcuni individui il bisogno della droga si è fatto sentire all'indomani della prima presa (Courtois Suffit et R. Giroux) in altri dopo una settimana, certo in quindici giorni, un mese al massimo si diviene cocainista. Le piccole dosi sono aumentate progressivamente, giorno per giorno mentre non è da credere che le grandi quantità siano raggiunte con grande lasso di tempo, perchè il bisogno si fa rapidamente imperioso, e i fenomeni dell'astinenza ogni giorno più molesti. Così in breve la cocaina marchia l'individuo di quei segni che costituiscono nell'insieme il quadro clinico del «cocainismo cronico». In tutti i malati dei quali ho riferito la storia si è potuto constatare come un insieme di turbe si verifichino quasi costantemente non solo per l'azione diretta locale della cocaina, ma anche sui vari apparati della vita vegetativa. È opportuno quindi sintetizzare questi segni in brevi capitoli, per la speciale importanza cui il cocainismo può assurgere come determinante delle più svariate malattie. Le alterazioni neurologiche e psichiche che dominano il quadro di questa intossicazione cronica saranno trattate nei capitoli corrispondenti.

Lesioni locali. — *Mucosa e setto nasale.* — Qualunque cocainista, che fiuti da due o tre mesi, presenta all'esame del naso queste note obiettive, con qualche variazione d'intensità: tumefazione lieve delle pinne nasali e del dorso, iperemia della mucosa, ulcerazioni necrotiche del setto, spesso perforazione di varia grandezza della cartilagine quadrangolare con margini necrotici, talvolta regolari, assenza di granulazioni. Quando ricorrono al Sanitario essi accusano i seguenti disturbi: dolore nella regione nasale per lo più sul dorso, ed anche in corrispondenza della radice, un certo grado di tumefazione della pelle deturpante l'estetica, epistassi frequenti, talora gravi, infrenabili (Turtur). Innanzi ad un malato che presenta una perforazione del setto non sempre è facile il giudizio diagnostico, quando manchi la conoscenza dell'elemento etiologico. dal momento che le più svariate malattie possono produrre un simile referto. Anzitutto la sifilide, che così di sovente produce lesioni ulcerative del naso, da far dire ad un autore che la «Gomme adore le nez». È da notare peraltro che la sifilide predilige il vomere e l'etmoide, mentre l'ulcera dei cocainomani occupa quasi esclusivamente la cartilagine quadrangolare. La tubercolosi è anche capace di produrre perforazioni del setto, ma assai raramente, e somigliano alle ulcerazioni tubercolari della lingua: ulcerazione fungosa, a bordi frastagliati, cosparsa di granulazioni giallastre. Più facile è la diagnosi delle ulcerazioni nasali da lupus, perchè ordinariamente si accompagna a lesioni della faccia. Fra le altre affezioni nasali che possono dare luogo ad ulcerazioni ricordiamo: il rinōscleroma, la rinite atrofica, il sarcoma, e i tumori delle fosse nasali. Speciale menzione va fatta di alcune ulcerazioni trofiche del naso che si riscontrano nei tabetici, che non migliorano con le cure mercuriali e che gli autori hanno creduto di poter identificare col male perforante plantare (Hajek-Bans). Ricorderemo infine le ulcerazioni professionali del naso, che non raramente si riscontrano negli operai addetti alla fabbricazione dei fiammiferi, e attribuibili secondo alcuni al fosforo, secondo altri all'acido solforoso. Un criterio diagnostico per la ulcerazione da cocainismo è d'altra parte fornito dalla considerazione che appena sospeso l'uso della droga la lesione tende a guarire

con una certa facilità. Se il malato invece continua nella pratica, l'ulcerazione non ha alcuna tendenza a guarire spontaneamente e può continuare ad estendersi fino ad occupare completamente tutta la superficie del setto cartilagineo e trasformare la parte molle del naso in una unica cavità.

Sulla genesi dell'ulcerazione gli autori non sono del tutto in accordo. Alcuni la mettono in rapporto con la sola iperemia che la cocaina produce e ritengono che l'impiego di questa sostanza finisca per determinare una distruzione degli elementi anatomici del setto. Altri danno importanza al solo fatto meccanico.

Si può osservare che se si studiano questi cocainomani nei vari stadi della malattia (cocainomania) dai più recenti ai più inveterati, si nota come assai rapidamente divengano affeti da una rinite cronica grave, che dalla secrezione muco-purulenta giunge a quella sanguinolenta ed icorosa. Questa è senza dubbio dovuta all'irritazione mecacnica della polvere di cocaina, al continuo movimento di aspirazione che fanno i pazienti, all'azione locale chimica della droga, ma sopratutto alle manipolazioni cui, i cocainisti fanno soggiacere la mucosa nasale. Quando non aspirano essi avvertono nel naso sensazioni spiacevoli di prurito quindi toccano, grattano, raschiano la mucosa nasale fino a farla sanguinare. Oltre a ciò nel naso dei cocainisti si formano per la polvere e per il secreto delle incrostazioni che sono assai moleste e che impediscono il buon andamento del fiuto. Allora il cocainista o con le dita o con aiuto di vari mezzi meccanici (pinze, forcelle, piccoli cucchiaini di osso o di avorio come quelli da saliera) distaccano queste incrostazioni traumatizzando sempre la mucosa. Ho veduto uscire dal naso di uno di questi individui (osservazione XVI) dopo assai laboriose manovre, una incrostazione dura a blocco che era il vero stampo della cavità nasale. A queste manovre seguono quasi sempre delle lievi epitassi. Su tale terreno è molto facile che si sviluppi il disturbo trofico dovuto all'azione locale della cocaina sul protoplasma cellulare e quindi la ulcerazione diventare sempre più profonda, fino alla perforazione.

Oltre che alla mucosa nasale alterazioni vascolari croniche (iperemia) si incontrano nel retrobocca, nel faringe, e nel laringe.

Apparato respiratorio. — E indubbio che la cocaina abbia un'azione diretta sul meccanismo respiratorio. Anche l'esperienze fisiologiche insegnano che per piccole dosi del tossico si ha accelerazione del ritmo, mentre diminuisce l'ampiezza della curva respiratoria. Le dosi elevate possono dare, anche arresto del respiro per l'azione sul bulbo, e per tetano dei muscoli respiratori.

L'esperienza clinica d'altra parte insegna come assai di frequente i cocainomani vadano soggetti a malattie dell'apparato respiratorio, dalla flogosi cronica delle prime vie respiratorie, fino alle bronchiti croniche o subcroniche. Tutti gli autori inoltre riconoscono come questo genere di intossicati diventino facilmente preda di malattie tubercolari dell'apparato respiratorio. Fra le osservazioni da me riferite debbo segnalare quelle che si riferiscono a due pazienti (n. 3 e 4) che ammalarono di tubercolosi polmonare certo in seguito all'uso della droga. Infatti nessun precedente ereditario o personale parlava per una predisposizione e lo stato fisico precedente all'intossicazione era dei più rassicuranti.

Si può ritenere — mi sembra logico — che concorrano a ciò ragioni non rappresentate soltanto dall'azione generale della cocaina sull'organismo, e dal depauperamento che la pratica produce. Sembra debba avere importanza rilevante la continua inalazione della polvere, che anestetizzando e provocando speciali alterazioni del protoplasma vivente e di sanguifiacazione, fa si che venga a mancare quella barriera alle infezioni che è rappresentata dalle buone condizioni delle prime vie respiratorie.

Apparato circolatorio. — Le esperienze fisiologiche provano che le dosi medie di cocaina accelerano la circolazione, e le dosi elevate l'accelerano dapprima, e quindi la rallentano.

Fûster — in auto-osservazione — ha messo in evidenza prima tachicardia poi le intermittenze, le aritmie, e tendenza alla sincope. Sono sopratutto fenomenti di vasocostrizione quelli che si osservano al principio dell'intossicazione cocainica, rilevabili con il pallore della faccia, raffreddamento delle estremità, ed elevamento della tensione arteriosa. La cocaina è un veleno sistolico per il ventricolo e l'arresto cardiaco avviene in sistole, mentre che le orecchiette si trovano dilatate.

Se tutto questo è provato dalle esperienze di fisiologia, la clinica insegna che le turbe circolatorie sono appannaggio abituale del cocainismo cronico, ed infatti vedemmo costante nei miei casi la tachicardia in modo da avere 130-140 pulsiazioni al minuto, fino alle cifre che generalmente si riscontrano nella tachicardia parossistica. Talora nei cocainisti che abusano contemporaneamente di alcool e di fumo si può avere anche tachiaritmia, e alcuni autori danno frequenti in questi casi le crisi sincopali (Courtois-Suffit). Nei malati da me seguiti ho talora notato parestesie varie della regione cardiaca accompagnate da ansia dolorosa, da sudore freddo e da ambascia precordiale.

Mancano ancora i dati clinici ed anatomopatologici per dire quale in definitiva possono essere le alterazioni dell'apparato cardiovascolare nel cocainismo cronico.

Apparato digerente e ricambio organico. — L'influenza che la cocaina esercita su tutte le secrezioni dell'organismo si ripercuote in anomalie della digestione, e del ricambio materiale in genere. Per un certo periodo, e nella fase di eccitamento prodotto dalla cocaina le secrezioni vengono aumentate. per dar luogo a diminuzione nella fase depressiva. Ilfenomeno fu meglio studiato e controllato sulle ghiandole salivari (Halsted et Hall, Arloing) e specie sulle sottomascellari. Gli studi del ricambio azotato mostrano nei cocainisti un evidente acceleramento, cui segue depressione più o meno marcata.

L'apparato digerente soffre nei cocainisti maggiormente e ciò non solo per l'azione della cocaina su tutto l'organismo, ma anche per l'azione diretta — già più volte ricordata — e dovuta alla deglutizione del tossico dal faringe nello stomaco. Le abitudini stesse di vita influiscono grandemente in questi individui per le stravaganti anormalità nella prensione dei cibi. L'appetito è quanto mai capriccioso, sempre scarsissimo, si fa sentire sopratutto nelle prime ore del pomeriggio quando cessa l'azione della cocaina presa nella notte (vedi osservazioni n. 2, 3, 4, 16, 17). Ben presto si stabiliscono i sintomi di

un catarro gastro-intestinale cronico, molto simile a quello che si riscontra negli alcoolisti (nausee e vomito al mattino). La coprostasi generalmente si alterna con la diarrea, che si riscontra più di frequente. Talora con le note del catarro gastro-enterico si vede anche insorgere l'ittero catarrale acuto e subacuto. L'insufficienza epatica è dopo qualche tempo dall'intossicazione sempre presente: in uno dei nostri ammalati (osservazione n. 11) vedemmo comparire glucosio nelle urine. Certo la funzione glicogenica è nei cocainisti alterata e nei cocainomani per iniezioni fu da tempo illustrata degenerazione grassa della cellula epatica (Courtois-Suffit e R. Giroux).

In rapporto con le alterazioni degli apparati della vita vegetativa, come fu rilevato in tutte le riferite osservazioni, il cocainista cronico appare rapidamente un individuo a condizioni fisiche scadenti: pallido, gli occhi infossati, le cornee lucide, le pupille per lo più midriatiche, i pomelli arrossati, il naso gonfio, deformato, la pelle madida quasi sempre di freddo sudore, la lingua secca, rugosa ed impaniata, l'alito fetido, il polso piccolo e frequente.

Sistema nervoso. — Risulta dai casi riferiti, che nell'intossicazione cronica da cocaina esistono turbe neurologiche che nell'insieme formano un quadro costante e caratteristico.

Anzituto nel campo della motilità riscontrai sempre, in modo più o meno manifesto, tremori, che si manifestano a carico dei muscoli mimici, della lingua, e sopratutto degli arti e fra questi specialmente nei superiori quando le mani sono protese in atto di chi giura. Il tremore è visibile allo stato di riposo, ma si palesa quando il paziente cerca imprimere agli arti dei movimenti, talvolta fino ad assumere il carattere di un tremore intenzionale. È un tremore ad oscillazioni brevi, frequenti, irregolari per l'ampiezza, è difficilmente differenziabile da altri tremori di natura tossica, quantunque somigli più specialmente a quello dei neurastenici e degli alcoolisti. Come nell'alcoolista, il tremore è più forte nelle prime ore del mattino, quando il paziente non ha ancora fiutato, e diminuisce dopo le prime prese, per aumentare in modo rilevantissimo con i fenomeni dell'astinenza. In questa ultima circostanza il tremore può raggiungere tali proporzioni da disturbare in modo notevole la motilità volontaria.

A carico della riflettività riscontrai quasi sempre aumento più o meno considerevole dei riflessi tendinei. In un solo caso (osservazione n. 13) rilevai assenza dei riflessi rotulei ed achilei. A suo tempo vedemmo come si fosse perplessi nel mettere in rapporto l'assenza di tai riflessi con l'intossicazione cocainica: il paziente infatti era un luetico, e per di più le sue pupille erano anisocoriche e torpide alla luce. D'altra parte mancavano tutti gli altri sintomi che potessero deporre per una lesione organica del sistema nervoso centrale (non disturbi a carico degli sfinteri, della sensibilità, nessuna alterazione del liquor). Il decorso infine, e la ricomparsa dopo qualche tempo dei riflessi achillei doveva togliere ogni dubbio e concludere per la dipendenza di causa ad effetto fra l'intossicazione e la mancanza dei riflessi. Forse è più logico ammettere che fosse in giuoco l'azione dell'intossicazione mista-lues,

alcool, cocaina, capace perciò di produrre una polinevrite, sia pure lieve, a carico degli arti inferiori. Questa supposizione non può essere scossa, considerando che mancano i dolori, ed in verità se oggi è noto che possono sussistere polinevriti scarsamente sensitive, ci sembra difficile poter dare importanza ai dati anamnestici e subbiettivi di individui, che presentano tante e varie turbe della cenestesi e che quotidianamente sopiscono ogni dolore fisico e morale con l'uso dell'anestetico.

I riflessi cutanei furono rilevati quasi sempre piuttosto vivaci, ma senza speciali caratteristiche: in ogni modo non si potè rilevare vero antagonismo fra i tendinei e i cutanei. Dei riflessi mucosi rilevammo sempre in modo caratteristico la diminuzione e spesso l'abolizione del rifl. faringeo. Ciò trova facile spiegazione nell'azione locale della cocaina che anestetizza il faringe.

Così pure manca quasi sempre e per la identica ragione il riflesso dello sternuto titillando la mucosa nasale.

Di speciale interesse è lo studio del comportamento delle pupille; nel cocainista cronico la midriasi può dirsi costante e spesso si accompagna ad anisocoria e torpore alla reazione pupillare. Qualcuno ha osservato miosi (H. Piouffle), e anche noi in una delle nostre osservazioni; ma poteva trattarsi nel caso di Pioffe, come era nella nostra osservazione tredicesima, d'intossicazione mista, d'individui cioè intossicati e luetici.

Proseguendo nell'esame neurologico vedemmo come a carico della sensibilità obiettiva si riscontrassero disturbi costanti nella mucosa schneideriana, ove si mettono in evidenza zone di ipoestesia e anestesia alternate talora con zone di iperestesia in rapporto con le lesioni di continuo dovute al fiuto e ai traumatismi dei quali già tenemmo parola.

Nei cocainisti cronici quando il vizio duri da parecchio tempo, si può anche notare un ottundimento generale della sensibilità obiettiva — specie per la tattile e dolorifica — a zone irregolari, senza limiti distinti o caratteristici.

A carico della sensibilità subiettiva — all'infuori di particolari illusioni e allucinazioni della quali terremo parola — rilevammo soltanto come i cocainisti vadano soggetti con una certa frequenza alle nevralgie del quinto e sopratutto della prima e seconda branca (stato tossico, condizioni della mucosa nasale).

A carico dei sensi specifici, oltre i disturbi sensoriali dei quali parleremo particolarmente è facile riscontrare l'anosmia, l'ipogeusia, e le discromatopsie. Rarissima è l'amaurosi transitoria.

Abbiamo già avuto occasione di dire come la nostra e l'altrui osservazione ci abbiano convinto che la cocaina non sia affatto un afrodisiaco. Chi fiuta la prima volta, se molto piccola è la quantità aspirata può nell'eccitamento lieve psico-motorio che ne risulta essere spinto a manifestazioni erotiche ma il più spesso resta disilluso, se fiutò nella speranza di essere sessualmente più forte. Da tutti i nostri malati abbiamo avuto concorde risposta che la prima volta che fiutarono non riuscirono ad avvicinare la donna e nello speciale senso di « irreale » che l'invase dimenticarono completamente il desiderio che

li aveva spinti verso la droga. Basta riandare al caso dell'osservazione prima. Si trattava di un giovane, temperamento squisitamente erotico che cominciò la pratica nelle condizioni più adatte a risvegliare la sessualità di un pervertito d'amore. Infatti egli mi confessava che le due donne intente a pratiche lesbiche sul suo letto, costituivano per lui in condizioni normali il massimo dell'eccitamento: invece in quella sera, in cui aveva fiutato, non gli interessarono affatto, e rimase sdraiato sul sofà tutto intento ad aspettare il sognato paradiso che non arrivava. Soltanto nell'individuo dell'osservazione XVIII riscontrammo che fino dalla prima volta provò un forte eccitamento sessuale con erezione prolungata, senza peraltro riuscire all'eiaculazione.

Quando il cocainista è divenuto un intossicato cronico, allora la droga acquista un altro valore nelle manifestazioni della vita sessuale dell'individuo. Questi vive solo quando ha fiutato: nei periodi di astinenza è abbattuto, triste, o irrequieto: allora fugge l'atto sessuale, o è incapace di compierlo. Appena qualche centigrammo di cocaina è cacciato nelle sue narici diviene ilare, facondo, dinamico, e allora soltanto avvicina la donna. Ognuno vede come nemmeno nel cocainista cronico la cocaina agisca da afrodisiaco, nel senso di una sostanza capace di eccitare elettivamente l'apparato sessuale — come ad esempio la yohimbina — ma soltanto crea in lui quelle condizioni di eccitamento psichico e midollare mediante il quale soltanto è a lui possibile di compiere il coito. Ciò mi sembra paragonabile all'alcool rispetto a l'alcoolista il quale al mattino è astenico, abulico, depresso per l'azione antecedente del veleno e per la mancanza di quella dose — stimolo che solo è capace di stimolare le scarse energie residuali.

Coll'andare del tempo e in un periodo più o meno lungo a seconda degli individui, delle circostanze concomitanti e della intensità dell'intossicazione, i cocainisti si avviano tutti e fatalmente verso la impotenza sessuale completa. È a questo punto che insieme con la degenerazione del carattere, e sopratutto del senso etico, compaiono le più strane e più gravi anomalie sessuali, dallo sfrenato onanismo alla pederastia, masochismo, lesbismo, ecc. Il bisogno di eccitamenti preternaturali e stravaganti ci sembra trovi la prima ragione d'essere in individui che per lo passato non avevano presentato anomalie del genere, nella diminuzione della capacità al coito.

Nella vita sessuale della donna esistono altre condizioni, per le quali la droga agisce in modo diverso. Si deve anzitutto considerare che — salvo rare eccezioni determinate dalla curiosità, o dalla speciale disposizione ai tossici — è soltanto un certo genere di donne che si dà alla cocaina. Le mercanti di amore che iniziano la carriera prendono la droga per vincere le ultime riluttanze di una coscienza, non ancora del tutto passata al di là della morale. In seguito rimangono cocainiste non per eccitare la sessualità, ma i caratteri accessorî della medesima, quelli cioè che fissano l'attenzione dell'uomo e rendono la donna più ricercata. Infatti durante la lieve ebrezza delle prime prese la fiutatrice diviene più loquace, più gaia, più rumorosa. In seguito la rispondenza di gusti e di sensazioni fa sì che l'intossicata si senta attratta verso il cocainomane e che con lui soltanto riesca ad avere l'eccitamento sessuale completo, rimanen-

do invece estranea e passiva con altri. Bisogna infine tenere conto che nelle donne — anche normali — la sessualità è risvegliata da rappresentazioni e rievocazioni cerebrali più che da un impellente bisogno fisico: tutti sanno che più dell'aggressiva baldanza di un maschio prestante possono nelle donne le circostanze di tempo e di luogo, le parole, più degli atti. Vogliamo dire in una parola che la cocainista è invitata all'amplesso non sempre dall'esaltazione degli attributi fisici causata dalla droga, ma dall'eccitamento psichico che questa provoca. Coll'andar del tempo la cocainomane diviene una frigida ed assiste del tutto estranea agli atti sessuali. A questo proposito si confronti la storia dell'osservazione N. 17. La malata fin dall'inizio della pratica cominciò a sentire minore attrazione per l'amplesso e quando la droga già dava manifestazioni psicopatiche si assopiva in lei completamente ogni bisogno: allontanava l'amante e tralasciando ogni pratica sessuale viveva tutta dedita al culto della polvere bianca. Dopo circa due mesi di completa astinenza confessava di sentire scarsi stimoli sessuali al mattino, che subito si acquetavano appena iniziava le nuove prese quotidiane.

I disturbi psichici nel cocainismo cronico.

Durante questa nostra relazione avemmo già il modo di sintetizzare quale sia l'azione della cocaina sulla psiche dell'individuo finchè la dose inalata non è tale da dare i fenomeni gravi della intossicazione acuta, e finchè l'individuo non raggiunga le gravi perturbazioni della psicosi cocainica. Nei primi periodi dell'intossicazione appare un individuo del tutto normale che colpisce anzi per la facilità dell'eloquio, per la esagerata attività, per l'umore gaio e alquanto rumoroso. Nelle ore avanzate della sera ad un osservatore attento non può sfuggire l'origine tossica di certa superficiale loquacità che ricorda molto da vicino quella dell'alcoolista elegante. Il cocainomane verso la mezzanotte è quanto mai prolisso nei suoi racconti accompagnati sempre da una mimica esagerata e da una continua instabilità di tutto il corpo. Mentre discorre si alza di frequente, poi siede, per tornare ad alzarsi poco dopo, ride rumorosamente, è oltremodo espansivo, discorre forte anche di cose intime, in modo da richiamare l'attenzione su di sè. Ha sempre avventure da raccontare, e gode nella minuta descrizione dei particolari più insignificanti o meno ostensibili al pubblico. Se è solo, la eloquenza può essere sostituita da impulsi di grafomania e le persone più illetterate si abbandonano a manifestazioni novellistiche o romantiche ove, se non sempre è rispettata la grammatica e la sintassi, certo colpisce una certa vivacità di ideazione. Però tanto il cocainista che sotto l'azione del tossico rende agile il meccanismo della parola, come in chi sottopone a improbe fatiche quello della scrittura, è sempre facile riconoscere la superficialità dei giudizi, la incompleta concatenazione delle idee, cui risponde un abbassamento considerevole dei poteri critici. I loro progetti offrono sempre il fianco alla critica meno severa e se tradotti in pratica il più delle volte naufragano poveramente. Quel sentirsi capaci di grandi cose è assai più apparente che reale, e trova in loro stessi il più grande ostacolo a qualunque seria estrinsecazione

per la debole volontà che sempre caratterizza la vita psichica di questi intossicati. La sera vi hanno intrattenuto sopra un grosso affare da loro immaginato che li farà ricchi a milioni e sul quale invano vi sarete permessi di obiettare quanto vi avrà suggerito la più elementare diffidenza: al mattino non trovano la forza di levarsi di letto, hanno bisogno della nuova presa per iniziare le semplici cure della *toilette,* e ogni idea d'affare, di lavoro, di attività svanisce nella momentanea occupazione di provvedere la droga per la giornata.

Così abbiamo veduto nella storia n. 15 un commerciante prendere la coca al solo intento di resistere alla fatica maggiormente e ritrarre dapprima qualche vantaggio per quanto fossero assai discutibili gli effetti veri di detta somma di lavoro. Ben presto però si riduceva a condizioni penose di abulia e di astenia fino al completo disastro economico e commerciale.

Nelle numerose pagine che nelle notti di cocaina scrivono alcuni intossicati è assai difficile cogliere un nesso logico fra una idea e l'altra. Sono generalmente frasi staccate, nelle quali è talvolta evidente la ricerca dell'effetto letterario o del particolare grafico, ma il contenuto manca o è quanto mai frammentario. N'è un bell'esempio la lettera riportata nell'osservazione 16. Ciò era descritto fino dal 1886 da Hammond di New York. Il medico americano dopo avere assorbito «per os» circa dieci centigrammi di cocaina — mentre il giorno precedente ne aveva assorbito cinque provando soltanto dell'eccitamento nel senso di «esilarazione mentale e stato di benessere psichico» — sotto «l'impero di una improvvisa volontà di scrivere» vergò da otto a dieci pagine «convinto di avere espresso i migliori pensieri della sua vita». Al mattino seguente fu molto sconcertato nel vedere che in quanto aveva scritto non c'erano che frasi senza nesso, non erano che sentenze complete in sè, ma senza che nessuna avesse relazione con l'altra.

Nel proseguo del tempo e dell'intossicazione mentre il cocainista diventa un fiutatore sempre più strenuo, di pari passo col decadimento fisico, che già illustrammo, si accentua la decadenza della pisiche. Il periodo delle piccole dosi è sorpassato, occorrono le prese generose e frequenti. La mancanza anche momentanea della droga lo rende irascibile, cattivo con gli altri, prepotente, manesco con le donne. Due amanti, che siano entrambi cocainomani, nei momenti di forzata astinenza, si litigano continuamente, si martoriano con scene di gelosia che non hanno termine se non quando una nuova presa di polvere può essere introdotta nelle loro fauci: allora tutto torna roseo e ridono della stessa loro gelosia e l'uno può impunemente raccontare all'altro i suoi peccati d'amore. È da questo punto dell'intossicazione che si inizia il vero decadimento della mentalità del cocainomane. È sopratutto la condotta dell'individuo che svela come egli vada ogni giorno perdendo il controllo su sè stesso: nel vestito e nel modo di comportarsi in pubblico ed in privato mostrano quell'insieme di anomalie che costituiscono le eccentricità. Talvolta sono queste che rendono tali individui o certe donne più ricercati e più simpatici, ma talora invece rivestono il carattere di molestia verso gli altri. Qualunque romanzo moderno che tragga la sua inspirazione nel mondo dei tossi-

comani descrive a centinaia di queste eccentricità, e certo sarebbbe difficile ed inutile enumerarle.

Contegno e condotta mostrano come tali intossicati scendano ogni giorno un gradino della scala sociale fino alle più gravi trasgressioni di quanto è disciplinato dai sentimenti e dai principî etici. È sopratutto il bisogno della droga e la mancanza di denaro che li spinge alle più basse transazioni con la coscienza, a macchiarsi delle colpe più degradanti. Si comprende come siano pure alterati tutti i sentimenti e non solo i più complessi come quello di dignità, di altruismo, d'amore al lavoro, di interesse attivo per il bene, ma anche gli elementari, quelli, cioè, riguardanti il sentimento della famiglia. L'affettività verso gli altri presenta le più svariate e variabili distimie. Esaltata esageratamente per un'amica appena conosciuta, è depressa od assente per le persone che dovrebbero essere più care. Contemporaneamente compaiono i seri disturbi della volontà, cui già accennammo, fino all'abulia completa.

Vedemmo già come si alteri l'istinto sessuale sopratutto in rapporto alla diminuita capacità. Nel tempo anche altri istinti elementari si alterano fino a quello della conservazione, onde tendenza al suicidio.

Da questo stato che permette la vita sociale molto a lungo si può passare ad uno degli stati psicopatici in senso stretto, per i quali il cocainista va veramente considerato come « cocainomane ». Ripetiamo qui — quanto già abbiamo accennato — che gli stati psicopatici sono nel cocainismo poco frequenti rispetto all'enorme numero di tossicomani che esistono in Italia. Considerando infatti che a Roma i fiutatori di cocaina superano il migliaio, colpisce che nel manicomio di Santa Maria della Pietà in quattro anni non siano stati ricoverati per cocainismo che sei o sette malati, e una trentina circa nelle case di salute private. Anzitutto noi riteniamo che molti che passano per fiutatori non siano in realtà che degli snobisti, che annusano piccole quantità, solo quando sono bene in vista. Le dosi refratte, prese non costantemente, danno un'assuefazione — relativamente — poco dannosa, come per gli indigeni del Perù, come il fumare oppio in Cina, come, presso di noi, l'alcool ed il tabacco. D'altra parte non tutti i « fiutatori » finiscono al manicomio! Ed è precisamente questa assuefazione poco dannosa che secondo il nostro modo di vedere costituisce il vero pericolo della cocaina. Questa infatti non va considerata — ci sembra — come la morfina, che ha ragione della pisiche e del fisico in breve volgere di tempo. La società moderna, avida di sensazioni nuove, di pratiche dispendiose, bisognosa di dimenticare, ha introdotto un nuovo veleno che ha trovato il suo posto vicino all'alcool. E lo ha trovato lì per facilità di prensione, per simiglianza di effetti, per criteri estetici che lo rendono un veleno elegante. E il mondo si va abituando a questo nuovo veleno come nei secoli si è abituato all'alcool. E come a causa dell'alcool entrano al manicomio solo alcuni bevitori — per peculiari ragioni che non sono tutte nella quantità e nella qualità dell'alcool — così per la cocaina sono soltanto alcune speciali predisposizioni e condizioni che menano alla psicosi cocainica.

Nelle storie da me riferite si è infatti veduto come i grandi cocainisti e quelli che hanno presentato sindromi psicopatiche sono quelli nei quali l'anam-

nesi parlava chiaramente per predisposizioni speciali. Fra queste hanno peculiare importanza la tara famigliare (tossicomani o psicopatici nella linea ascendente) e più ancora la tara individuale (neuropatici, intossicati da veleni misti: fumo alcool, lues). A questo proposito Tirelli — che ha studiato i morfinisti e i cocainisti sopratutto dal punto di vista medico-legale — distingue i grandi tossicomani in amorali che meno soffrono per il tossico e ne sono i propalatori, e in immorali che presto ne diventano le vittime. I primi sono più dei criminali, difettosi nella vita del sentimento e anche in quella intellettiva, gli immorali sono dei passionali, degli eretistici del sentimento, dei deboli insomma, i veri candidati al manicomio. La distinzione di Tirelli ha certamente più importanza medico-legale che clinica, ma senza dubbio trova riscontro nella pratica clinica nel senso che i grandi cocainomani a tipo criminale (vedi storia n. 16) propalatori accaniti del vizio non finiscono quasi mai al manicomio, mentre gli altri vi finiscono spesso.

Cercando ora di riassumere gli stati psicopatici — in senso stretto — cui i cocainisti vanno soggetti dobbiamo anzitutto rilevare come a base di tutti stiano i disturbi della sfera sensoriale (illusioni-allucinazioni) così che il più spesso le psicosi cocainiche vanno considerate nel gruppo delle allucinosi.

Illusioni e allucinazioni. — Per poter caratterizzare i disturbi sensoriali propri dell'intossicazione cocainica bisogna escludere quelli che sono dovuti ad altre cause potendo essere l'individuo sotto il giogo di più veleni. Così per esempio le allucinazioni visive di un cocainista-alcoolista sono dovute più all'alcool che alla cocaina e ne posseggono tutti i caratteri. Noi peraltro vedemmo nella relazione dei casi clinici dei malati che erano dei puri cocainisti le cui allucinazioni non potevano essere che in rapporto con il veleno (storia n. 5, 12, 16). Alcuni autori hanno cercato una classificazione delle allucinazioni visive più caratteristiche del cocainismo. H. Piauffle — ad esempio — distingue:

1° le allucinazioni cinematografiche;
2° le allucinazioni stereotipe;
3° le allucinazioni oniriche;
4° le allucinazioni micropsiche;
5° le allucinazioni megalopsiche.

Sull'esperienza dei malati che abbiamo avuto occasione di studiare non ci sembra che si possa dare questa divisione come caratteristica del cocainismo. In realtà, tutte le allucinazioni si possono trovare nel cocainismo, ma senza dubbio più frequenti sono le zoopsiche come nell'alcoolismo, del quale peraltro differiscono perchè mentre nel « potator » c'è la tendenza alla microzopsia, il cocainista vede quasi sempre grossi animali, grossi mostri, ecc. Talora l'allucinazione zoopsica è anche stereotipa perchè l'individuo vede sempre lo stesso animale nello stesso luogo, nella stessa posizione. Frequenti sono pure le allucinazioni visive di tipo onirico: sono degli stati di dormi-veglia durante i quali il cocainista prende parte a scene che son dei veri sogni in azione. Ed è di questo stato che il cocainista più si compiace e siccome l'orientamento si conserva intatto così egli può parlare di « piacevoli visioni ».

Più che le allucinazioni visive — invero molto simili a quelle di tutti gli stati tossici e sopra tutto dell'alcoolismo, a noi sembra che nei cocainisti siano caratteristiche per la frequenza e per il tipo alcune speciali illusioni visive: quando hanno fiutato vedono deformarsi tutti i contorni degli oggetti che li circondano così che questi a poco a poco assumono le forme più strane, o si muovono e si trasferiscono da un posto all'altro (un mio malato parlava di « danze dei bibelots »).

Oltre le allucinazioni visive — come risulta dalle mie osservazioni — sono frequenti nei cocainisti le uditive (suoni, rumori, parole, insulti, discorsi osceni), rare sono invece quelle dell'odorato e del gusto.

Dopo i lavori di Erlenmeyer, di Magnan e di Saury, che hanno descritte le turbe della sensibilità generale e speciale nel cocainismo cronico, queste sono state ritenute come patognomoniche dell'intossicazione cocainica. Tuttavia — negli ultimi anni — la loro frequenza e finanche la loro realtà è stata messa in dubbio, e specialmente da Vallon e Bessière che descrivendo la sindrome ne « Les troubles mentaux d'origine cocainique » affermano di non averle mai riscontrate o solo eccezionalmente. Conolly Norman non ne parla, Soukanoff afferma che possono mancare, altri dicono che si presentavano in individui che si sottopongono ad intossicazione cocainica per via ipodermica. Sono state invece descritte e date come caratteristiche anche da Kraepelin e Montesano. In realtà le turbe subiettive della sensibilità generale sono nei cocainisti molto frequenti: quasi tutti avvertono alle estremità dei loro arti bruciore, prurito, formicolii, punture e quando l'intossicazione è profonda hanno la sensazione di insetti, di acari, di pediculi, ecc. Ricordiamo qui la malata della storia n. IV cui sembrava « di essere punta continuamente da pulci » e quella della storia n. XVIII che voleva tagliarsi i capelli perchè affermava che erano « un nido di pidocchi ».

Fra le illusioni e le allucinazioni dei cocainisti dobbiamo infine ricordare i disturbi del senso muscolare (impressione di venire trasportati in aria — dondolati — precipitati, ecc.) e i disturbi della cenestesi (visceri spostati od ostruiti, mancanti, ecc.).

Idee deliranti. — Insieme — o in rapporto — con le illusioni e le allucinazioni e con l'interpretazione delle medesime insorgono nel cocainomane le idee deliranti. Già dicemmo come sia proprio del cocainismo la tendenza al libero automatismo psichico, abolendo qualunque controllo di autocritica. Da ciò nasce nella maggior parte di questi intossicati l'esaltazione dell'« io » e quell'euforia che è così caratteristica della psiche del cocainomane. Molti divengono megalomani e inventori, tutto per loro è semplice, facile, tutto procede per affermazione. Molto rare sono al contrario le idee deliranti di colpabilità imaginaria, d'indegnità quantunque alcuni autori le abbiano descritte in alcune forme di pseudo paralisi generale tossica (Piouffle). Frequentissime sono invece le idee deliranti di persecuzione e di gelosia.

Impulsi psichici. — Dobbiamo infine accennare che fra le turbe della volontà sempre alterata, come vedemmo per il cocainista, sono frequenti gli « impulsi ». Perdendo con la critica la facoltà di agire secondo ciò che è

acquisito, intelligente e voluto, questi intossicati reagiscono con atti involontari o riflessi. Gli impulsi possono talora essere in rapporto con allucinazioni o illusioni, ma spesso rappresentano l'unica manifestazione veramente patologica della psiche del cocainista.

Come Piouffle, seguiamo per gli impulsi psichici la classificazione di Morselli, che riporto integralmente, tanto più che nel cocainismo si possono presentare tutti e perchè non hanno bisogno di ulteriori illustrazioni.

I. Impulsi a tics, gesti e parole.
II. Impulsi ad atti ridicoli e pagliacceschi.
III. Impulsi ad atti stupidi e stravaganti.
IV. Impulsi ad atti grossolani, ripugnanti.
V. Impulsi di automatismo ambulatorio.
VI. Impulsi al furto.
VII. Impulsi ad atti erotici.
VIII. Impulsi ad atti di distruzione.
IX. Impulsi ad atti incendiari.
X. Impulsi ad atti violenti contro se stessi.
XI. Impulsi ad atti violenti contro gli altri.
XII. Impulsi ad intossicarsi (dipsomania).

A questa classificazione noi aggiungiamo gli impulsi bulimici che assai di frequente si presentano nei cocanisti (vedi storia n. IV e XVI) probabilmente in rapporto con le turbe dell'apparto gastro-enterico, con le strane anomalie del senso della fame, e con l'irregolare prensione dei cibi.

Le illusioni, le allucinazioni e gli impulsi possono per molto tempo rappresentare l'unica manifestazione eccezionale ed episodica per la quale il cocainista va considerato come un cocainomane.

Anche con allucinazioni visive ed uditive vivissime questi malati conservano del tutto l'orientamento e più specialmente quello rispetto alla propria personalità, al luogo, alle persone. Talora si riscontrano invece incertezze rispetto al tempo, specie se le allucinazioni durano oltre certi limiti. La transitorietà del disturbo dà ragione del perchè questi individui non vengono internati a meno che in preda ad allucinazioni e seguendo un impulso non commettono atti che li rendano pericolosi. In genere sorvegliati più strettamente dalle loro famiglie o dagli intimi, costretti a non prendere il tossico migliorano subito e l'episodio psicopatico è presto dimenticato.

Quando l'elemento patologico diviene preponderante nella vita psichica del soggetto, specie per l'elemento « durata » che vi si aggiunge, allora soltanto si passa alle « psicosi cocainiche » propriamente dette, che così possiamo classificare: ebrezza cocainica, dipsomania cocainica, psicosi cocainica acuta, psicosi cocainica cronica.

Ebbrezza cocainica. — Il cocainista anche inveterato nel vizio può episodicamente fiutare una maggiore quantità di tossico e presentare ad un tratto i fenomeni dell'ebbrezza cocainica, cioè una manifestazione acuta che si somma al quadro dell'intossicazione cronica. Avendone già parlato nel cocainismo acuto, non ci ripetiamo col descrivere la fenomenologia dell'ebbrezza cocai-

nica. Ci piace peraltro insistere sul fatto che l'ebbrezza cocainica dell'iniziato non è del tutto eguale a quella dell'intossicato cronico. Nel primo si notano sopra tutto fenomeni d'intolleranza sugli apparati della vita vegetativa, quindi i disturbi del respiro, il collasso, la sincope. L'eccitamento psichico invece nell'iniziato è transitorio, di brevi istanti, non è quasi mai accompagnato da fenomeni sensoriali distinti, e subito si presenta l'incoscienza accompagnata da collasso e da fenomeni gravi a carico del cuore e del respiro. Il cocainista cronico che ha fiutato smodatamente, mostra invece sopratutto alterazioni della psiche ed è allora che compaiono le allucinazioni, gli impulsi, lo stato confusionale e gli altri. Il substrato cronico sul quale l'elemento quantità di tossico ha agito determinando i fenomeni dell'ebbrezza è sempre manifesto con tutte le note somatiche e psichiche che fin qui siamo venuti esponendo.

Per convincersi di questa differenza che esiste fra l'ebbrezza cocainica dell'iniziato e quella del tossicomane inveterato basta riandare con la mente all'osservazione 1ª e alla 2ª che sono esponente delle due diverse condizioni.

Dipsomania cocainica. — Come esistono individui che accessualmente sono colpiti dal bisogno dell'alcool — donde la dipsomania alcoolica o alcoolomania — così oggi alcuni cocainomani sono colpiti da crisi durante le quali il bisogno di questo veleno diviene imperioso ed è accompagnato da un isieme di fenomeni psichici e somatici caratteristici. In pieno benessere questi individui sono colpiti da crisi precedute da un periodo più o meno lungo di malessere generale di tristezza, palesano idee ipocondriache, e talora idee di suicidio. Il malato ha piena coscienza dell'attacco che sta per avvicinarsi, e talora riesce a difendersene cercando di ricoverarsi o farsi sorvegliare. Altrimenti comincia a prendere il tossico a dosi crescenti fino a raggiungere cifre spaventose, onde la facilità in questi casi delle sindromi psicopatiche acute gravi, dei fenomeni generali imponenti, delle morti improvvise. Così una malata di Piouffle, dipsomane da più anni, con intervalli tra una crisi e l'altra di otto mesi scriveva in un periodo di benessere: « Je deviens une autre personne quand débute l'attaque. Je ne puis pas m'imaginer que la femme qui quelques jours auparavant était saine d'esprit et de volonté fut moi. Je pense à elle et je m'étudie et je m'apercois que ce sont deux êtres si différents qu'il m'est impossible de les associer dans la même personne. Je ne puis non plus parler à ma mère avec laquelle je vis constamment, comme faisait l'autre personne que j'étais. Il me vient de mauvaises idées, je veux me dégrader moralement et je reprends des relations que j'évite soigneusement à l'état de santé, parce qu'elles sont indignes d'une honnéte fille. Mes débauches ne me donnent aucun plaisir. Je les subis, mais j'aime la compagnie des femmes tarées et vicieuses. J'oublie toute prudence, toute décence. Dans cet état, je suis si triste que je ferais n'importe quoi pour sortir de cette impasse ».

A questi disturbi d'ordine psichico si aggiungono fenomeni fisici assai caratteristici: il malato ha inappetenza, perversioni del gusto e i disturbi dell'apparato gastro-enterico sogliono essere premonitori dell'accesso. Inoltre il malato si lamenta di cefalea, di dolori vaghi, specialmente alle articolazioni, di debolezza generale, d'insonnia. Durante questa prima fase comincia

il malato a fiutare dosi forti di cocaina che ripete per più giorni onde presenta il quadro dell'ebbrezza cocainica, o può invece profilarsi il quadro della « psicosi cocainica acuta » nella quale prevale la « sindrome allucinatoria ». È in questa seconda fase che si possono osservare fenomeni somatici della più intensa gravità. Segue una terza fase durante la quale l'intossicato cessa di fiutare e torna a poco a poco al normale. Il paziente rimane allora depresso, stanco e vergognoso, cerca di giustificare l'accaduto, promette di emendarsi, e spesso — come i dipsomani alcoolici — sente ripugnanza per la cocaina.

Per interpretare la dipsomania cocainica possiamo riferirci a quanto oggi si ammette per la dipsomania alcoolica. È noto come secondo alcuni alienisti (Kraepelin, Gaupp) questa sarebbe un equivalente epilettico, mentre per altri (Pappenheim) il fondo costituzionale sarebbe molto affine alla ciclotimia, e su questo si imperniereb bero le sindromi dovute allo speciale tossico assunto dal malato, quindi sindromi alcooliche nel dipsomane alcoolico, sindromi da cocaina nel dipsomane cocainista.

Psicosi cocainica acuta. — Il malato vive in uno stato sognante, nel quale le illusioni e le allucinazioni visive sono vivacissime. Ma qualche volta la ricchezza allucinatoria è tale che tutti i sensi intervengono. Il malato è molto agitato, egli ride, piange, gesticola, danza, è insonne, è vorace o rifiuta il cibo. Il polso è piccolo, il sudore profuso, può presentare crisi epilettiformi. Ogni controllo volontario è perduto, il paziente in preda alle allucinazioni visive credendo vedere nemici, di udire le loro voci, si barrica dietro una porta, si abbandona a combattimenti immaginari durante i quali può divenire pericolosissimo. Qualche volta invece sulle allucinazioni prevale la confusione mentale e allora l'individuo è ottuso sì da simulare una diminuzione globale dell'intelligenza. Quando si giunge a questo punto interviene l'internamento e quindi il rapido migliorare dell'individuo: o se pure è lasciato al proprio ambiente l'intossicato migliora perchè la confusione mentale è tale che non consente la capacità di continuare ad intossicarsi. Per questa ragione anzi la crisi psichica nel confuso dura meno tempo che nel delirante, il quale in una completa sindrome onirica può ancora avere la sufficiente lucidità per non tralasciare la prensione del tossico. Quando l'elemento « durata » si aggiunge ai quadri psichici che abbiamo descritto si passa alla

Psicosi cocainica cronica che a seconda dei caratteri predominanti può rivestire il carattere di una sindrome « confusione mentale » o quello di una sindrome « delirio onirico ». Sovente lo stesso malato partecipa dell'una e dell'altra sindrome, o le due sindromi si alternano ora l'una, ora l'altra. Secondo alcuni autori (Piouffle) il delirio cronico dei cocainisti può sistematizzarsi ed allora ci troviamo di fronte ad una vera « psicosi sistematizzata cocainica ».

Per conto nostro noi non abbiamo potuto vedere casi di tal genere e tutti gli stati psicopatici da cocaina che caddero sotto la nostra osservazione e quella dei sanitari del manicomio di Santa Maria della Pietà o che potemmo esaminare in case di salute private erano tutti riferibili alla « psicosi allucinatoria acuta o sub-acuta. Così pure non abbiamo avuto opportunità di studiare alcuna di quelle forme a tipo demenziale che Piouffle chiama « Paralisi

generale cocainica » e forse questo perchè da noi tale intossicazione è ancora abbastanza recente. Certo non si può escludere a priori che in determinati casi, in individui a speciale tara psicopatica, il lungo uso del tossico induca disturbi mentali che investendo in modo globale l'attività psichica del soggetto nello stesso modo col quale agiscono altri tossici, come ad esempio l'alcool, dia luogo a sindromi demenziali, ma come oggi si preferisce parlare di « pseudo-paralisi alcoolica » così ci sembra si debba parlare di « pseudo-paralisi cocainica ». Infatti l'entità nosografica « paralisi generale » è troppo ben delimitata e per l'etiologia e per l'anatomia patologica da poterle avvicinare una forma che ha solo analogia di sintomi, e della quale non conosciamo neppure lontanamente l'anatomia patologica. D'altra parte è vero che nella pseudo paralisi cocainica esistono tremori, attacchi apoplettiformi, convulsioni epilettiformi, disturbi della parola, della scrittura e delirio di grandezza paragonabile a quello della demenza paralitica, ma non ci sembra buona ragione per univocare con una dicitura nosografica cui l'aggiunta dell'appellativo etiologico non è sufficiente a discriminare in modo assoluto una sindrome a decorso quasi sempre favorevole (demenza pseudo paralitica cocainica) per la costante possibilità di reintegrazione, da una entità nosografica così ben definita e a decorso sempre fatale come la paralisi progressiva classica.

Diagnosi. — Di fronte all'intossicazione acuta da cocaina (cocainismo acuto) la diagnosi può non essere agevole quando manchi la nozione dell'elemento etiologico. È sopratutto ai sintomi somatici che si deve dare importanza, e fra questi principalmente la midriasi e le condizioni dell'apparato cardiovascolare. Certo data l'enorme diffusione della pratica quando oggi ci si trova avanti ad un individuo che si sa prima fosse in pieno benessere e che improvvisamente ha mostrato i segni della confusione mentale, con o senza allucinazioni, preceduta e accompagnata da eccitamento motorio, se si può escludere l'alcoolismo (mancanza delle caratteristiche del potator) si deve pensare alla cocaina.

Quando si tratta di cocainismo cronico il giudizio diagnostico può essere ostacolato o perchè l'individuo ha interesse di nascondere il momento etiologico dei suoi disturbi o perchè lo stato psichico è tale da rendere impossibile la confessione. Qui però non fanno mai difetto i segni fisici già ricordati come nell'alcoolismo cronico le stimmate particolari, e nel morfinismo i segni delle punture. Bisogna anzitutto portare l'attenzione sulle condizioni della mucosa del naso: se non è molto frequente la perforazione del setto, certo è costante la rinite, più o meno cronica, con essudato icoroso, con formazione di ulcerazioni ricoperte da croste che asportate sanguinano con grande facilità. Non mancano poi i segni neurologici che trovammo pressochè costanti nel cocainismo cronico e che costituiscono una triade fenomenica che possiamo ritenere caratteristica: midriasi con torpore alla luce, mancanza o diminuzione del riflesso faringeo, ipoestesia della mucosa schneideriana e del retrobocca.

Vediamo ora se esistano criteri clinici che valgano a discriminare le sindromi psichiche del cocainismo da altre psicopatie similari. Quando nella

sindrome cocainica prevalgonno la confusione mentale o il delirio onirico si impone di pensare al delirio tossico per veleni endogeni o per veleni esogeni. I delirii tossici infettivi o postinfettivi sono facilmente esclusi per i criteri anamnestici che non parlano per malattie febbrili pregresse o in atto. Così l'esame degli organi e sopratutto dei liquidi organici farà escludere la stessa ipotesi del delirio infettivo o quella di un'intossicazione endogena determinata (malattie epatiche, malattie renali). Più difficile è la diagnosi differenziale fra il delirio tossico per alcool e quello per cocaina. Fino i primi osservatori del cocainismo avevano stabilito il grande parallelismo tra le turbe mentali dell'alcoolismo e quelle del cocainista. Bisogna però subito assicurare come sia l'assentismo più che l'alcoolismo a rassomigliare al cocainismo. D'altra parte l'anamnesi convenientemente raccolta — dal racconto di individui che avvicinino il malato pur non conoscendo la sua pratica tossica — può renderci grande aiuto. Spesso infatti si apprende che assai prima della sindrome grave conclamata il paziente andava soggetto ad allucinazioni varie, che lo lasciavano del tutto indifferente, e che consentivano appieno non solo la vita sociale ma fino quella professionale. La comparsa precoce delle allucinazioni con un completo orientamento del malato devono guidare alla diagnosi del cocainismo cronico. Clonston ha richiamato l'attenzione sul fatto da noi già accennato della perdita del senso del tempo in questi pazienti anche quando ancora sonservano tutto il resto dell'orientamento (Montesano).

Buon elemento diagnostico può anche essere fornito dal tipo delle allucinazioni delle quali abbiamo parlato ampiamente, sopratutto la macrozopsia, i mostri. le fiamme, e le allucinazioni della cenestesia. Spesso si può fare la diagnosi con la semplice ispezione: si vedono malati intenti per ore e ore a grattarsi, a cercare animali sotto la pelle o fra i peli, e portano i segni visibili del prurito ostinato in graffiature e abrasioni, spesso sanguinanti.

Infine il criterio quasi sempre più convincente è rappresentato dalla grande rapidità con la quale scompaiono le sindromi cocainiche fino dai primi giorni dell'internamento e della sospensione del tossico.

Nelle forme a decorso più lento, con allucinazioni che durano a lungo, si abbozzano — come vedemmo — idee deliranti e delirii, che sono sempre caratterizzati da un colorito assai scialbo. O sono idee ipocondriache, mantenute dai caratteristici disturbi della cenestesi, o idee vaghe persecutorie, mantenute dalle allucinazioni uditive, e talora delirio di gelosia (Krapelin). Idee e deliri sono quasi sempre pallidi, e scompaiono con enorme celerità. Anche qui l'anamnesi deve aiutarci perchè si può apprendere che il delirio di gelosia — ad esempio — è comparso precocemente con l'iniziarsi dei primi fenomeni psichici e non tardivamente come suole avvenire negli alcoolisti.

In due casi le diagnosi ci appaiono particolarmente difficili, ed è purtroppo nei due casi nei quali sarebbe più necessario poterla stabilire con certezza e rapidità, cioè quando la sindrome cocainica cronica investendo globalmente la mentalità fa avvicinare la psicosi cocainica al gruppo delle demenze, e nella dipsomania cocainica. Nel primo caso la diagnosi è tanto più difficile in quanto si possono sommare insieme turbe dovute alla cocaina, e

turbe psichiche — a carattere demenziale — che hanno rappresentato il substrato sul quale l'inviduo è divenuto tossicomane. Così è noto oggi come facilmente si dia al cocainismo il demente precoce iniziale, e il demente paralitico: nel primo caso il cocainismo è l'espressione dell'enorme suggestionabilità del soggetto, divenuto facile preda del vizio di moda, nel secondo il cocainismo è in rapporto con le alterazioni del contegno e della condotta caratteristiche del paralitico incipiente. Sono evenienze cliniche assai rare, nelle quali solo il decorso — quando manchi l'anamnesi — può fare luce completa.

Pure delicatissima è la diagnosi della dipsomania cocainica: eppure lo stabilirla ha sovente una enorme importanza per le questioni medico-legali che possono renderla necessaria. L'anamnesi è generalmente muta, perchè il malato non può o non vuole parlare. L'attenzione del medico deve essere sopratutto aguzzata sopra i sintomi premonitori della crisi, e sui cambiamenti rapidi — aggravamenti, miglioramenti — dello stato, durante il tempo dell'osservazione. L'impulso poi alla prensione del tossico determina uno stato tossico le turbe mentali del quale rientrano in una delle sindromi già descritte ed allora qualche attributo caratteristico può illuminare sugli antecedenti a quindi sulla diagnosi. Anche nella dipsomania cocainica si può pensare alla paralisi progressiva quando l'ebbrezza cocainica comatosa, fenomeni motori vari, la caduta brusca, la perdita delle feci e delle urine possono imporre la diagnosi differenziale con l'*ictus* apoplettiforme della p. p. iniziale. È difficile peraltro commettere questo errore diagnostico appena cessi lo stato comatoso e sia possibile l'esame neurologico e psichico completo.

Prognosi. — Per quanto cronica possa essere l'intossicazione cocainica il giudizio prognostico non deve mai essere grave per la guarigione della sindrome in atto. Tutti i malati che abbiamo avuto occasione di seguire in questi anni sono guariti, appena messi in condizioni di togliersi la pratica, ma senza dubbio è necessario l'internamento in luogo adatto. Lasciati nelle loro case, anche se guardati, possono seguire l'astensione per qualche giorno, ma ricadono facilmente anche se sorvegliati, anche se animati dalla migliore volontà. Così la prognosi per la ricaduta nel vizio deve essere sempre molto riservata e sempre subordinata al fattore individuale nel quale ha grande importanza la tara famigliare e quella del soggetto. Perciò anche la dimissione dal luogo di cura non deve essere troppo rapida e subordinata soltanto alla scomparsa dei fenomeni psichici presentati dal soggetto. La sindrome allucinatoria da cocaina può guarire del tutto anche in pochissimi giorni — otto, dieci — ma questo non vuol dire che il paziente sia guarito dalla tossicomania. Purtroppo in pratica per ragioni economiche o di altra indole questo non si ottiene mai e il malato che tornato in sè forza la famiglia a toglierlo dal luogo di cura, è esaudito con enorme facilità.

La prognosi per le sindromi psichiche da cocaina deve essere assai più riservata quando si tratta di intossicazioni miste, sopratutto alcoolismo e cocainismo, o cocainismo e morfinismo.

Una particolare riserva va fatta per la dipsomania; la condizione psichica

che ne forma il substrato è quasi sempre di prognosi infausta per quanto riguarda la possibilità delle ricadute.

Cura. — Quasi tutti gli autori sono d'accordo nel proporre la soppressione immediata del tossico. Vedemmo infatti che questa non è pericolosa nemmeno nei più cronici dei cocainisti; e trova solo qualche controindicazione nel senso di usare una maggiore prudenza negli individui astenici, fortemente ipotensivi, in condizioni generali molto scadenti. In ogni modo deve essere possibilmente rapida. I comuni calmanti, i tonici e i ricostituenti completano la cura insieme con la idroterapia, il massaggio e gli altri mezzi fisici. Se si può contare sopra una degenza non troppo breve è alla opportuna psicoterapia affidato il compito di riportare il paziente sulla via della normalità.

Anatomia patologica. — Fin'ora mancano reperti anatomo-patologici di individui affetti da intossicazione o da psicosi cocainica. Le alterazioni del sistema nervoso da intossicazione sperimentale da cocaina furono studiate da Pandy, da Daddi e da Camia. Non mi sembra che quelle di Camia possano dare un'idea dell'anatomia patologica dell'intossicazione cronica da cocaina e della psicosi cocainica: infatti questo autore provocava una intossicazione acutissima con una sola dose tossica di cocaina. Daddi compì due serie di esperimenti: nella prima intossicò acutamente alcuni cani, sottoponendoli contemporaneamente al digiuno: in una seconda serie praticò una intossicazione lenta e progressiva: All'esame istologico del sistema nervoso trovò alterazioni più o meno accentuate delle cellule nervose (nucleo-eccentrico, contorni indecisi delle cellule, scomparsa delle zolle cromatiche) e specialmente più gravi nella corteccia degli emisferi cerebrali, meno intense in quelle del cervelletto, dei gangli spinali e del midollo.

Questioni medico-legali. — La grande diffusione del cocainismo per fiuto ha dato luogo all'insorgenza di parecchie questioni medico-legali sopratutto circa la responsabilità giuridica di tali intossicati. Dalla piccola eccentricità di salotto equivoco o di «cabaret» fino al delitto per allucinosi acuta a tipo persecutorio tutta una serie di piccoli e grandi misfatti occupano per la cocaina le cronache nere delle grandi città. Se dubbio di irresponsabilità non vi può essere davanti ad un individuo che presenti una sindrome psichica conclamata acuta o cronica riportabile al cocainismo, non è facile il problema quando venga pretestata a difesa dell'individuo una intossicazione acuta i cui sintomi siano scomparsi all'atto dell'esame medico-legale. Sia proposto — ad esempio — al perito di giudicare sulla esistenza o meno di uno stato di ebbrezza cocainica al momento di un reato o anche di un dipsomane nel quale sia scomparsa la crisi. Di leggeri si comprende come solo le prove testimoniali e la verosimiglianza del racconto su quanto ha preceduto la pretestata ebbrezza possano avere valore di giudizio. Quando si tratti di un cocainista cronico perfettamente lucido, il perito dovrà indagare se al momento del reato il peperfettamente lucido, il perito dovrà indagare se al momento del reato il periziando non si trovasse sotto l'imperio delle allucinazioni, che pur essendo vivacissime possono presentarsi in modo del tutto transitorio e lasciare l'individuo perfettamente orientato o anche se non fosse nello stato di ebbrezza

cocainica per una dose maggiore delle consuete. Se queste ipotesi possono ragionevolmente essere scartate il perito per giudicare se e in quanto le responsabilità dell'individuo deve ritenersi diminuita dovrà tener conto dell'esame psichico rapportato con l'insieme delle note fisiche già più volte riferite che testimoniano del lungo uso del tossico.

Profilassi. — Non si può non essere scettici circa i mezzi atti a reprimere il pericolo sociale del cocainismo solo che ci si riporti a quanto scrivono gli autori francesi dopo la legge restrittiva votata dal parlamento nel giugno 1916 contro il commercio dei vari stupefacenti. « Les affaires de cocaine » scrivono Cortois Suffit et R. Giroux « sont aussi fréquents que pour le passé ». Così non pensiamo che la nuova legge già votata al nostro Senato su relazione del Senatore Badaloni, per quanto giusta per la base giuridica e severa per le pene, potrà cogliere il male alla radice. In realtà il potere legislativo può colpire chi commercia abusivamente della droga e ne trae lucri altrettanto rilevanti quanto disonesti ma chi può inveire contro un disgraziato tossicomane che giorno per giorno si avvia al disfacimento fisico e mentale? Eppure il vero pericolo — come più volte si è detto — è rappresentato da questi propalatori del falso piacere che rappresentano altrettanti centri di infezione. La legge Badaloni colpisce anche chi prende parte a convegni ove collettivamente ci si abbandoni all'uso delle sostanze tossiche, ma nel nostro paese aperto a tutte le libertà, nessun legislatore osa proporre l'internamento per tutti gli individui che risultino pericolosi in quel senso. Eppure medicalmente non si può desiderare che questo, come la medicina non sa proporre lotta più efficace per l'infezione che l'isolamento!

Certe supposte agapi del piacere che vorrebbero ricordare le messe nere dell'epoca del Re Sole, hanno valore di letteratura, e la realtà è che in ogni talamo d'amore mercenario c'è l'istigazione alla cocaina. Quindi il potere esecutivo non può che colpire spietatamente l'illecito commercio del tossico. Finchè sul cocainismo non si è basata una larga rete di interessi commerciali, pochi erano i tossicomani e questi non trovavano alimento al loro vizio che nella disonestà di qualche raro farmacista, o di ancora più raro trafficante. A poco a poco si è formato quel circolo vizioso per il quale i molti intossicati reclamano maggiore ricerca della droga ed eccitano la speculazione, mentre la maggior facilità di avere il tossico in grandi quantità crea il piccolo spaccio che favorisce il propalarsi della pratica. Noi quindi insistiamo nell'invocare una legge, che sappia almeno disciplinare nel modo più assoluto possibile la fabbricazione e l'importazione del tossico nello stesso modo che il Governo ha fatto per la saccarina. Gli autorizzati alla vendita dovrebbero avere una dotazione fissa mai superabile, controllata da un libro di scarico nel quale ad ogni vendita dovrebbe corrispondere una ricetta medica autentica, e non di quelle ove un giroglifico tiene il posto della firma. In periodi speciali si possono anche usare mezzi speciali e non sarebbe strano obbligare i medici a scrivere ricette di cocaina solo su blocchi a madre e figlia, rilasciati dall'Ufficio del medico provinciale. Una volta disciplinata la presenza della cocaina sul mercato occorrerebbe istituire uno speciale servizio di dogana a base del

quale non può stare che un ben rimunerato spionaggio: coloro che introducono la droga sfuggono facilmente ai doganieri perchè sono i meno sospettabili! All'interno occorre un grande e specializzato servizio di polizia, che non dia tregua ai trafficanti e ai tossicomani: con appostamenti, perquisizioni e pedinamenti in certe strade, pensioni, caffè, bars non sarebbe difficile rastrellare ogni giorno quei delinquenti e questi disgraziati. Qualche cosa in proposito già si fa, ma saltuariamente perchè alla polizia mancano i mezzi per espletare in tal senso un mandato completo che possa avvicinarsi al valore di una campagna definitiva. In realtà siccome la cocaina non è un veleno che prenda gli individui nello stesso modo e completamente, e costituendo una pratica che si può togliere facilmente e con rapidità — meno pochi candidati alle intossicazioni in genere per tara ereditaria o personale neuro-psichica — io credo che con uno sforzo economico, di pochi anni, da parte del Governo, si riuscirebbe ancora a vincere la dilagante tossicomania e a riportarla in breve ad una curiosità come è l'oppio per i viaggiatori d'oriente. Al contrario se ci si limita a votare leggi, o fare circolari ai prefetti cui poi non si danno gli strumenti della guerra, è inutile sperare nella vittoria.

Ci sembra infine che la lotta contro l'uso degli stupefacenti dovrebbe trovare un valido appoggio in una maggiore diffusione delle nozioni igieniche fra la gioventù, causa i numerosi pericoli cui va incontro. La conoscenza del pericolo del cocainismo non va affidata all'articolo del giornale quotidiano e tanto meno alla pietà sociale di certe case editrici che lanciano sul mercato i libri della cocaina con lettere cubitali e copertine stravaganti. Oggi si esce dalle famiglie assai prima di un tempo, si sognano le prime avventure quando una volta si sognavano solo i giuochi e gli sports: l'educazione igienico-profilattica s'impone! Sulle fine degli studi secondari, quando si risvegliano tutti gli appetiti e la vita psichica dell'adolescente comincia ad essere sotto l'imperio dei desideri, si dovrebbe nelle scuole illustrare in modo serio, facile e chiaro i pericoli di certi vizi e di certe malattie che del vizio sono sorelle. Se si riuscisse a indurre nei giovani questo convincimento — prima che divengano degli intossicati — che la cocaina lungi dal creare la perfezione fisica dell'amore, uccide la vitalità sessuale dell'individuo, e in tempo assai breve, per quanto tutte le azioni umane siano ispirate da una partita numerica nella quale l'avere di oggi importa più che il dare di domani, io ritengo che pochi aspirerebbero cocaina, così come nessuno oserebbe avvicinare una donna, per quanto bella, della quale fosse nota una malattia contagiante. Quindi nozioni precise e vere occorre dare ai giovani, lottando al tempo stesso contro quella produzione letteraria che induce i giovani in errori grossolani. La legge può reprimere, ma l'educazione deve saper prevenire.

Ottobre 1916-gennaio 1922.

BIBLIOGRAFIA.

Tanzi e Lugaro. *Malattie mentali.* (II edizione).
Kraepelin. *Trattato di Psichiatria.*
Gaglio. *Trattato di Farmacologia.*
Montesano Giuseppe. *Psicosi tossiche.* (Tesi di libera docenza).
Briand Marcel et Vinchon. (Bull. de Société clinique de Méd. mentale, novembre 1912).

Provost. *Un cas de cocaïnisme nasale.* (Bull. de la Société clinique de Méd. mentale novembre 1912).

Beaussant. *Le cocainisme collectif.* (Bull. de la Société clinique de Méd. mentale, dicembre 1912).

Margart. *Un cas de cocainomanie.* (Soc. des Sciences médicales de Montpellier, 10 gennaio 1913).

Soukhanoff. *Sur la symptomatologie du cocaïnisme chronique.* (Gazette médicale russe, n. 25, 1908).

Turtur Giuseppe. *Su di una lesione del setto nasale, ecc.* (Policl., Sez. pratica, 1917).

Bilancioni Guglielmo. *Disordini nervosi, ecc.* (Bollettino del Prof. Grazzi, fasc. 2°, anno XXXV).

Courtois Suffit et A. Giroux. *La cocaïne.* (Edit Masson et C.ie, 1918).

Piouffle H. *Les Psychoses cocaïniques.* (Edit. Maloine et Fils, 1919).

Tirelli V. *Morfina e cocaina.* Archivi di Psichiatria, Torino, vol. XL, 1920.

Trisolini Francesco. *Cocaina e sua ebbrezza.* (Ediz. De Gaudio, Napoli, 1921.

Marta Felice. *La Cocaina.* (Ediz. Sonzogno, Milano, 1921) .

Atti Parlamentari - Senato del Regno - 1ª Sessione, 1921. — Relazione Badaloni sui «Provvedimenti per la repressione dell'abusivo commercio di sostanze velenose aventi azione stupefacente».

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica e di Clinica Medica Propedeutica
della R. Università di Torino
Direttore: Prof. Angelo Ceconi

Studi sul diabete insipido

per il dott. Piero Biffis, assistente.

Le nostre conoscenze in tema di diabete insipido e le ricerche cliniche e sperimentali condotte intorno a questo argomento non hanno ancora raggiunto lo scopo di fornirci una teoria sicura per la interpretazione della misteriosa malattia. Non pochi ancora pensano che il sistema nervoso vi giuochi la parte predominante con influenze che procedono dal centro (Claude Bernard, Eckhard, E. Meyer, Jungmann), non escluse quelle esercitate alla periferia dai nervi del rene (Asher, Asher e Robde), mentre la maggioranza degli AA. avendo accolto con entusiasmo i primi risultati circa l'azione diuretica degli estratti ipofisari introdotti per la via delle vene (Magnus e Schaefer) si mostrano sempre convinti che il diabete insipido non sia che la conseguenza di una alterazione della secrezione interna dell'ipofisi (porzione media e posteriore), più precisamente un esaltamento della medesima. Poichè le du teorie messe di fronte all'osservazione clinica e anatomopatologica, non soddisfano interamente, ecco che così altri AA. (Roemer, Rosenfeld, Aschner, Eisnér, Grote) hanno creduto di doverle accoppiare per renderle più atte alla interpretazione voluta; il secreto ipofisario, secondo questo modo di vedere, scorrerebbe traverso l'infundibulo nel terzo ventricolo dove agirebbe su di un centro della secrezione orinaria quivi esistente (Aschner, Camus e Roussy, ecc.).

L'ipofisi in ogni modo anche nella teoria così concepita, tiene sempre il primo posto nella patogenesi del diabete insipido.

L'osservazione clinica come la sperimentale, hanno contribuito largamente a stabilire questa sua importanza. Non sono rare infatti le autopsie che hanno constatato lesioni dell'ipofisi in soggeti che avevano presentato continuativa o accessionale la poliuria insipida, nel mentre la poliuria provocata con la irritazione meccanica dell'ipofisi (Schaefer, Roemer e Jakobi) e più ancora le esperienze più sopra ricordate con le iniezioni endovenose di estratto di ipofisi (Magnus e Schaefer, Oliver e Schaefer, Schaefer e Herring) hanno consacrato in maniera sicura l'intervento dell'ipofisi nella genesi del diabete insipido.

L'analisi dei risultati conseguiti in questa maniera hanno assodato la esistenza nei prodotti della secrezione interna della pars media e del lobo posteriore dell'ipofisi, di due sostanze una delle quali agisce sulla fibra muscolare liscia, l'altra invece esplica funzioni diuretiche. Queste due funzioni sarebbero del tutto indipendenti, non concorrerebbero, cioè, insieme alla produzione della poliuria, come sembrerebbe logico di pensare, l'azione diuretica intervenendo senza rapporto alcuno con il comportamento della pressione e indipendentemente dalla iperemia del rene; essa sarebbe dovuta ad uno stimolo diretto sulla cellula renale, senza influenza alcuna sulla fibra muscolare liscia vasale (Schaefer e Herring). Le due funzioni dell'estratto ipofisario risulterebbero bene differenziate da un altro fatto di non piccola importanza; la fibra muscolare liscia sensibilizzata con l'ormone ipofisario rimane refrattaria per un qualche tempo ad ulteriori eccitamenti (Howel) la qual cosa invece non si verificherebbe per il così detto ormone ipofisario diuretico.

L'estratto ipofisario inoltre, a differenza dell'adrenalina la cui azione si esplica unicamente sulle fibre liscie innervate dal simpatico e precisamente sulla così detta «congiunzione mio-neurale», agisce anche una volta che questa congiunzione sia farmacologicamente esclusa, aggredendo direttamente il nucleo funzionale della fibra muscolare (Salvioli e Carraro, Dale).

Il diabete insipido sarebbe dunque alle dipendenze di una alterazione di funzione, e più precisamente di una iperfunzione della ipofisi, il cui secreto formato in quantità maggiore della norma, agirebbe direttamente sulla cellula renale.

Il problema patogenetico in questa maniera risolto, non apparve tuttavia fin da principio senza una qualche incrinatura.

Ricerche di Vassale e Sacchi avevano infatti dimostrato molto prima (1892) che l'ipofisi fosse messa in questione nella genesi del diabete insipido che anche con la sua asportazione si potevano ottenere urine molto abbondanti, poco concentrate e prive di albumina e zucchero. Molto dopo (1912), quando la teoria dell'iperpituitarismo che è legata al nome di Frank, era da poco enunciata, Pentimalli e Guercia potevano escludere con esperienze condotte sul rene isolato, qualsiasi azione diuretica dell'ipofisi (così anche dell'adrenalina e della paraganglina) per uno stimolo diretto dell'epitelio re-

nale. Qualche risultato contraddittorio troviamo del resto anche nelle ricerche che più si son prestate a dare forza alla teoria dell'iperpituitarismo. Schaefer ed Herring avevano constatato come a volte dopo l'iniezione endovenosa di estratto ipofisario seguisse una diminuzione anzichè un aumento della diuresi, d'onde l'ipotesi formulata dai due AA., che l'ipofisi elabori due sostanze a funzione opposta, essendo generalmente prevalente quella ad azione diuretica sulla antidiuretica. L'azione dell'estratto ipofisario poteva con ciò essere diversa a seconda del prevalere dell'una o dell'altra sostanza, in causa della diversa preparazione degli estratti. Konschegg e Schuster fatte le stesse constatazioni e meglio analizzato il fenomeno sperimentando sul coniglio. vennero alla conclusione che l'estratto ipofisario esercita un'azione diuretica iniziale, alla quale tien dietro un'azione inibitrice sulla secrezione urinaria, più manifesta e più duratura della diuretica.

Con questi risultati sperimentali la questione dell'azione degli estratti ipofisari e quindi anche quella della patogenesi del diabete insipido veniva naturalmente spostata dalla maniera con cui l'aveva posta Frank. Veniva così ad imporsi nettamente la questione se il diabete insipido anzichè ad una iperfunzione della ghiandola non fosse da attribuirsi invece a una sua deficenza di funzione. L'osservazione clinica iniziata dal Farini il quale constatava una fortissima riduzione della diuresi in un caso di diabete insipido assoggettato a iniezioni sottocutanee di estratto ipofisario (Bourroughs e Welkome) e confermata in seguito da moltissimi osservatori (Jona, Roemer, v. d. Welden, Hoppe-Seyler, Umber, Strauss, Konschegg e Schuster, Graul, Rosenfeld, Biach, Lereboullet e Faure-Beaulieu, Motzfeld, Bab ecc.), appoggiava questa maniera di vedere; la teoria del diabete insipido rimase così capovolta, imperniata su di un difetto, anzichè su di un eccesso di funzione dell'ipofisi.

***

Mi propongo di riferire intorno a cinque casi di diabete insipido studiati in momenti diversi nella Clinica Medica Propedeutica di Torino. Detti casi furono studiati personalmente dal Direttore dell'Istituto prof. Ceconi, il quale ha voluto affidarne a me la pubblicazione, della qual cosa mi è grato testimoniargli qui tutta la mia riconoscenza. La forma succinta che son costretto di conferire alla pubblicazione di questi casi, risulterà forse insolita, trattandosi di materiale intorno al quale non sarebbe stato del tutto ingiustificata una trattazione monografica completa, ma le attuali circostanze della stampa medica impongono restrizioni e discrezioni massime ed è per questo che seguendo il consiglio del Direttore dell'Istituto, ho adottato una forma riassuntiva di esposizione alla quale del resto deve essere riconosciuto, da un certo punto di vista, un qualche merito.

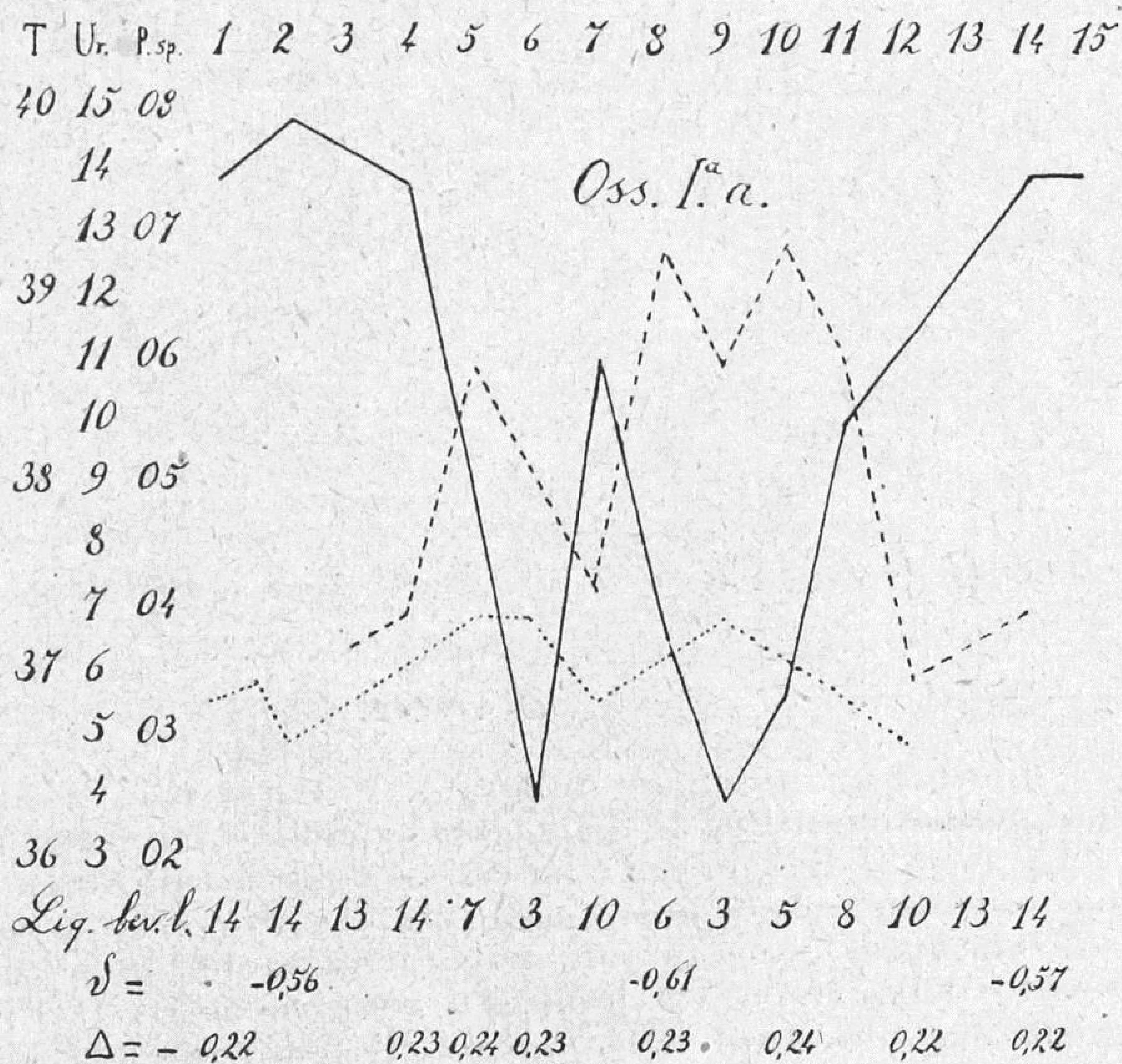
I casi furono tutti studiati con qualche larghezza, massime i primi due che hanno soggiornato a lungo nella Clinica e sui quali ogni singola ricerca si potè ripetere più volte. Su tre furono fatte anche minute ricerche sul ricambio dei sali e delle scorie azotate con risultati che non ho creduto di do-

ver trascrivere, perchè concordi nei risultati con quante furono fatte da altri AA., da E. Meyer al compianto Moreschi, secondo le quali il bilancio di un P. di poliuria insipida si comporta, fatte eccezioni singole, come nel normale.

Assodata una tale circostanza anche nei miei casi, mi son limitato a tener conto, per giudicare nelle varie ricerche istituite, della funzione renale in rapporto col bilancio organico, del computo delle valenze osmotiche, secondo H. Strauss (Δ delle urine $\times$ la loro densità). La densità delle urine fu sempre determinata con la bilancia di Westphal. La concentrazione molecolare delle urine e del sangue fu misurata col metodo del punto di congelamento.

N.-B. — Nei tracciati è segnato con una linea continuativa il comportamento del volume delle urine, con una linea tratteggiata il comportamento della temperatura del corpo, con una linea punteggiata il comportamento della densità delle urine. La quantità delle urine è indicata in litri, e del peso specifico (bilancia di Westphal) sono segnate le sole due ultime cifre.

Osservazione I. — Giuliodoro, di anni 20, soldato. Ammalato da un anno e mezzo circa con sete intensa, poliuria fino a 20 litri, debolezza generale, cefalea frequente, alvo a volte diarroico, più spesso tuttavia stitico, facilità a sudare e a febbricitare. Fu in 16 ospedali militari sempre con la diagnosi di diabete insipido.



Nutrizione generale mediocre, muscolature gracili, cute e mucose pallide, piccole ghiandole al collo, alle ascelle, agli inguini. Esame degli organi interni e del sistema nervoso negativo. La radiografia del cranio rileva la sella turcica piuttosto diminuita di volume. Nel sangue i segni di una leggera anemia. Cutireazione positiva. RW negativa. Urine da 12 a 15,000 cc., con densità 1003-1004, senza albumina nè zucchero.

Il P. fu degente nella Clinica per lunghi mesi. Le varie ricerche istituite e ripetute più volte hanno condotto alle conclusioni seguenti:

1° La quantità giornaliera delle urine oscillò tra i 12000 e 15000 cc. essendo uguale talvolta anche superiore alla quantità dell'acqua introdotta

2° Non fu possibile la prova del potere concentratore del rene con la somministrazione del sale di cucina, perchè quest'ultimo non tollerato (vomito); la prova stessa fatta con l'astinenza dell'acqua (Oss. 1ª), protratta anche per vari giorni in misura diversa da giorno a giorno, anche per riguardo alla tolleranza del P., ha sempre indotto una corrispondente diminuzione della quantità delle urine, mantenendosi tuttavia la medesima sempre uguale o superiore, di poco del resto, all'acqua introdotta.

3° Il peso specifico non seguì le variazioni della quantità delle urine, rimanendo costantemente basso tra 1003-1004.

4° La concentrazione molecolare del siero di sangue (metodo crioscopico), dopo qualche giorno di astinenza relativa dall'acqua, risultò sempre aumentata ($\delta = -0,61$), mentre era — 0,56 prima della prova, e torna a — 0,57 dopo tre giorni di regime normale nei riguardi dell'acqua (osserv. I, *a*).

5° Il periodo d'astinenza fu oltremodo mal tollerato dal P., la qual cosa non ci permise di condurre a fondo l'esperienza diminuendo progressi-

T Ur. P.sp. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

Oss. I.ª b.

40 15 08
14
13 07
39 12
11 06
10
38 9 05
8
7 04
37 6
5 03
4
36 3 02

Liq. bev. l. 14 14 15 15 10 8 10 9 9 10 9 9 9 10 12 14

δ = -0,57

Δ = -0,20 0,22 0,22 0,24 0,20 0,22 0,23

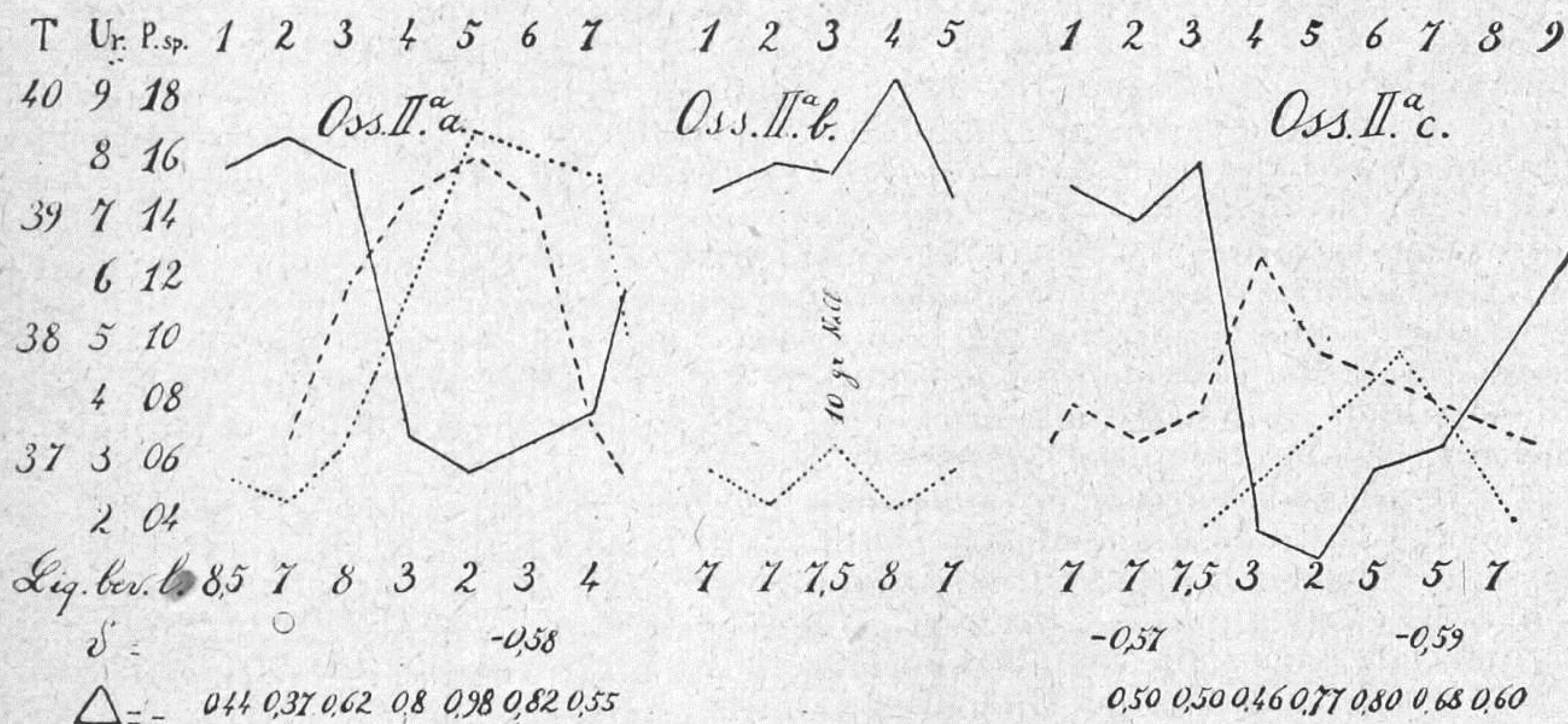
vamente l'acqua fino ad un minimum tollerato. Nella curva 1ª son segnate le variazioni grandi della quantità di acqua che siamo stati costretti a concedere durante l'esperienza di 7 giorni, in causa delle manifestazioni della intolleranza. Queste consistevano, oltre alla grande sete e alla estrema secchezza della mucosa buccale ,in grande irrequietezza, insonnia, cefalea frontale, obnubilamento della vista, vertigine. In certi momenti il P. presentava uno stato di ansia che rasentava il maniacale, il polso essendo piccolo e frequente, e l'aspetto, massime per l'infossamento delle occhiaie, di grande sofferenza. Tale stato di cose poteva essere prontamente interrotto concedendo dell'acqua. In tutte le esperienze tentate sia di un solo giorno che di più giorni, l'astinenza fu sempre accompagnata da un esaltamento della temperatura la quale per i fenomeni cardiovascolari e nervosi da cui era accompagnata si doveva interpretare come una vera accensione febbrile. Nelle esperienze durate relativamente a lungo non mancò mai nel 3°-4° giorno una pro-

fusa sudorazione, sotto l'influenza della quale tutta la sintomatologia compresa la sete si attenuava notevolmente, magari cessava del tutto per 8-12 ore. L'intestino sempre tenacemente stitico. Col ritorno al regime normale dell'acqua, tutta la sintomatologia che in certi momenti si presentava piuttosto preoccupante, cessava rapidamente.

6° Il P. durante il lungo soggiorno, presentò in vari momenti delle accensioni febbrili vere una delle quali si protrasse per 12 giorni (ascesso perirettale) durante il qual tempo la temperatura si mantenne sempre elevata (Oss. I, *b*). Le urine durante questo periodo diminuirono della metà circa, mentre la densità loro rimase inalterata, l'acqua introdotta essendo sempre minore della quantità di urine emesse. Sudori abbondanti accompagnarono tutta la durata della febbre; $\delta = -0{,}57$ in quinta giornata. Cessata la febbre con la evacuazione della raccolta purulenta, si sospese il sudore; le urine tornarono alla norma di 14-15 litri e il loro peso specifico per alcuni giorni si elevò a 1004-1005, per tornare poi alla norma di 1003 (osserv. I, *b*).

7° La medicazione ipofisaria in questo P. rimase presso che costantemente senza risultato per ogni sorta di preparati sia nostrani che esteri, adoperati a piccole come a grandi dosi, massive come anche molto frazionate nelle 24 ore.

OSSERVAZIONE II. — Guidobono G., di anni 30, soldato. Nell'infanzia convulsioni, enuresi notturna, poliuria la quale ultima andò accentuandosi con l'età. Essendo in servizio militare, passò da un ospedale a una licenza sempre con la diagnosi di diabete insipido. Le molestie che più lo tormen-



tano sono la sensazione continua della sete, debolezza generale e facile stanchezza, senso di freddo alle estremità, stiramento in corrispondenza dei polpacci e frequenti sudori profusi che si manifestano in forma accessuale, massime la notte.

All'esame oggettivo presenta condizioni di nutrizione generale e di sviluppo muscolare discrete. Negativo l'esame degli organi del torace e dell'addome e così pure quello del sistema nervoso. Radiografia del cranio senza risultato. Pressione arteriosa = 110 mm. di Hg.; l'esame del sangue mette in evidenza un lieve stato anemico. RW negativa. Urine in quantità di 6 8000 cc.; peso specifico 1004 a 1006, non albumina, nè zucchero. Alvo regolare con tendenza alla diarrea.

Il soldato fu degente nella Clinica per vari mesi durante i quali fu oggetto di attenta osservazione e di ricerche i cui risultati sono riassunti come segue:

1° Le urine oscillarono sempre su quantità tra 6 e 8000 cc. con un peso specifico tra 1004 e 1006, la quantità dell'acqua ingerita essendo sempre inferiore alla quantità delle urine emesse;

2° L'Az. totale e i sali (cloruri e fosfati) si trovarono nelle varie determinazioni fatte, sempre corrispondenti a un bilancio normale.

3° La sottrazione del sale di cucina dagli alimenti non valse a modificare sensibilmente la quantità delle urine nè il peso specifico delle medesime.

4° Il P. dimostrò una grande facilità al sudore, il sudore anche se profuso, non aumentava, piuttosto diminuiva la molestia della sete.

5° Dimostrò anche una grande sensibilità verso i purganti di cui i più blandi anche a dosi piccole non mancarono di provocare scariche frequenti ed abbondanti. Anche il purgante, secondo il P. afferma, agirebbe come sedativo sulla sensazione della sete.

6° Due volte fu colpito da accensioni febbrili (massima 39°-39°.4) durate pochi giorni, durante i quali le urine diminuirono grandemente mentre la densità aumento in proporzione (Oss. II, *a*).

7° La prova del potere concentratore del rene fatta con la somministrazione di NaCl (10-15 gr.) provoca alcune scariche alvine; la quantità dell'urina risulta aumentata, ma di poco da 8200 a 9600 cc., il peso specifico rimanendo inalterato (Oss. II, *b*).

8° La stessa prova fatta con la riduzione fino a tolleranza dell'acqua introdotta (2-3 litri) provoca una grande diminuzione della quantità delle urine, il peso specifico sale da 1004 a 1010 e la temperatura si porta a 38°7. (Oss. II, *c*). Nella notte sudore profuso, non diarrea. Anche piccole riduzioni dell'acqua introdotta, di 2-3-4 litri portarono sempre una corrispondente diminuzione delle urine emesse.

9° I risultati segnati al comma precedente furono costanti tutte le volte che le relative ricerche furono ripetute. L'astinenza dall'acqua oltre che dalla febbre e dall'aumento della sensazione della sete, era accompagnata anche da altre molestie non indifferenti, che erano più sentite, si comprende, quando il periodo dell' astinenza era protratto per 3-5 giorni; grande irrequietezza, insonnia, un senso dapprima vago poi ben deciso di ambascia di respiro, cefalea, cardiopalmo caratterizzavano questo periodo, più completa e più intensa facendosi la sintomatologia mano mano che il periodo di astinenza dall'acqua si protraeva. L'intervento del sudore che di regola si verificava già nella seconda o terza notte, sempre molto abbondante, era causa di un grande sollievo e magari anche della temporanea scomparsa di tutti i sintomi, la sete compresa.

10° La concentrazione molecolare del sangue fatta prima e durante la astinenza dell'acqua non dimostrò differenze importanti dalla norma.

11° Anche nei periodi di diminuzione delle urine, sia questa avvenuta per astinenza dall'acqua sia sotto l'influenza della febbre, la quantità dell'acqua introdotta fu sempre inferiore alla quantità delle urine emesse.

12° La medicazione ipofisaria si dimostrò variamente attiva, secondo la provenienza dei preparati, nulla anche per taluni dei medesimi. La diminuzione della quantità delle urine non fu mai cospicua: da litri uno e mezzo a due. I risultati migliori furono ottenuti con un frazionamento massimo del rimedio. Per es. con quattro fialette iniettate in quattro volte nella giornata, ottenemmo un risultato sensibilmente superiore che se iniettate in due volte.

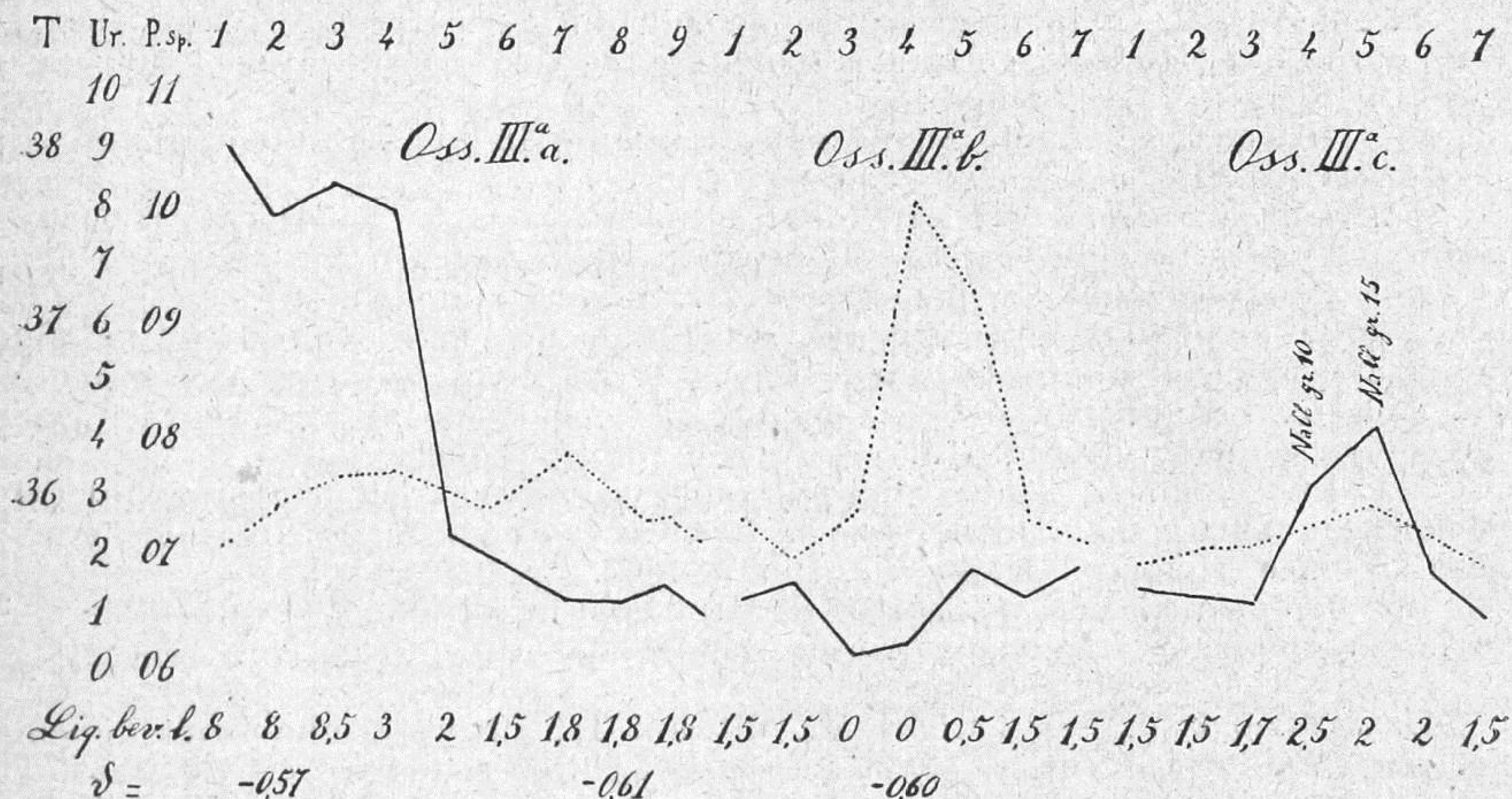
Osservazione III. — Giuriatto Giovanni, di anni 25, soldato. La poliuria dura da più anni con oscillazioni non importanti. Assunto in servizio militare fu in osservazione in vari ospedali militari nei quali, con la diagnosi di diabete insipido, di poliuria nervosa, ottenne altrettante licenze. Di aspetto abbastanza robusto, nulla presenta di anormale all'esame degli organi interni e del sistema nervoso. Anche la radiografia del cranio rimane senza risultato. La maggiore sua molestia è la grande sete e una certa indefinibile debolezza generale. Alvo sempre stitico, cute asciutta senza tendenza alcuna al sudore. Esame del sangue senza risultato. Cutireazione e RW negative. Urine da 6 a 7000 cc. con peso specifico da 1007 a 1008, senza albumina e zucchero.

I risultati delle nostre ricerche in questo P. si riassumono come segue:

1° L'acqua bevuta fu sempre uguale, spesso anche alquanto inferiore alla quantità di urina emessa.

2° La medicazione ipofisaria (iniezione per tre giorni di seguito di due fialette al giorno di un preparato italiano presentato come *intensamente diuretico*) provocò una progressiva diminuzione delle urine, da 9000 a 7000 cc. raggiunta in quattro giorni, mentre una ulteriore diminuzione molto più cospicua si manifestò al quinto giorno in cui troviamo le urine a 2500 cc. e nei tre giorni successivi la diminuzione continua progressiva fino alla norma.

Il peso specifico non rimase punto influenzato da un tale veramente insolito comportamento della quantità delle urine. Il δ ricercato nel primo giorno della medicazione ipofisaria =—0,57, si trovò a — 0,61 dopo 10 giorni,



quando la quantità delle urine era tornata normale da qualche giorno (Osservazione III, *a*).

3° Il P. rimase ancora in nostra osservazione per oltre un mese; durante questo tempo le urine, tolti i periodi di ricerca di cui sarà detto più sotto, si mantennero sempre per quantità intorno alla norma, con un peso specifico sempre basso lievemente aumentato (intorno a 1009), a paragone del periodo poliurico, essendo sempre la quantità d'acqua ingerita uguale o minore di poco alla quantità di urina emessa.

4° La prova della capacità di concentrazione del rene tentata con la soppressione (totale) dell'acqua per 24 ore e con una dieta secca, ha avuto per risultato una discesa delle urine a 650 cc. con un aumento del peso specifico a 1014, δ -0,80.

Ripetuto l'esperimento per 36 ore, le urine emesse in questo periodo furono di 1400 cc. con peso specifico 1009. L'astensione dall'acqua fu tollerata senza molestia notevole (Oss. III, *b*).

5° La prova stessa (Oss. III, *c*) praticata con la somministrazione di sale di cucina (20 gr.) aumentò l'urina da 1500 a 2500, il peso specifico essendo rimasto quasi immutato (da 1008 a 1009).

6° La prova della capacità diluitrice del rene (non riprodotta nel tracciato), praticata con la somministrazione durante 1/2 ora di gr. 1500 di acqua diede per risultato un'eliminazione di cc. 600 nelle prime tre ore e mezza, con peso specifico oscillante nelle varie porzioni tra 1007 a 1009. Nelle 24 ore le urine furono di 2000 cc. con densità di 1007.

7° Il P. mandato in licenza nel Veneto subito dopo la ritirata di Caporetto, fu perduto di vista; ci manca così l'epilogo di questa osservazione interessantissima e misteriosa per i risultati insoliti e in parte anche contraddittori.

Osservazione IV. — F. Luigia, di anni 13. Nulla di importante nei precedenti famigliari e personali. La malattia dura da tre anni sempre caratterizzata da sete intensa ,poliuria. — fino a 13 litri nelle 24 ore —, da debolezza generale, facile stanchezza, stipsi, cefalea frontale, mai sudore. Soggetto alquanto gracile, ma normalmente sviluppato in rapporto con l'età, nutrizione discreta. Nulla di importante all'esame fisico e funzionale degli organi interni; del pari negativo del tutto l'esame del sistema nervoso; la radiografia del cranio ricorda alquanto l'idrocefalo, il profilo della sella turcica e delle sue adiacenze non denunzia caratteri speciali. Cutireazione negativa. RW. negativa. Esame del sangue: discreta eosinofilia. Temperatura sempre normale. Urine da 7-8000 cc. senza albumina nè zucchero; densità 1005-1006.

La piccola P. fu in osservazione nella Clinica per tre mesi circa. Le ricerche alle quali fu assoggettata a scopo diagnostico e terapeutico hanno portato alle seguenti conclusioni:

1° L'acqua bevuta di regola supera sempre in quantità (per quanto di poco), la quantità delle urine emesse.

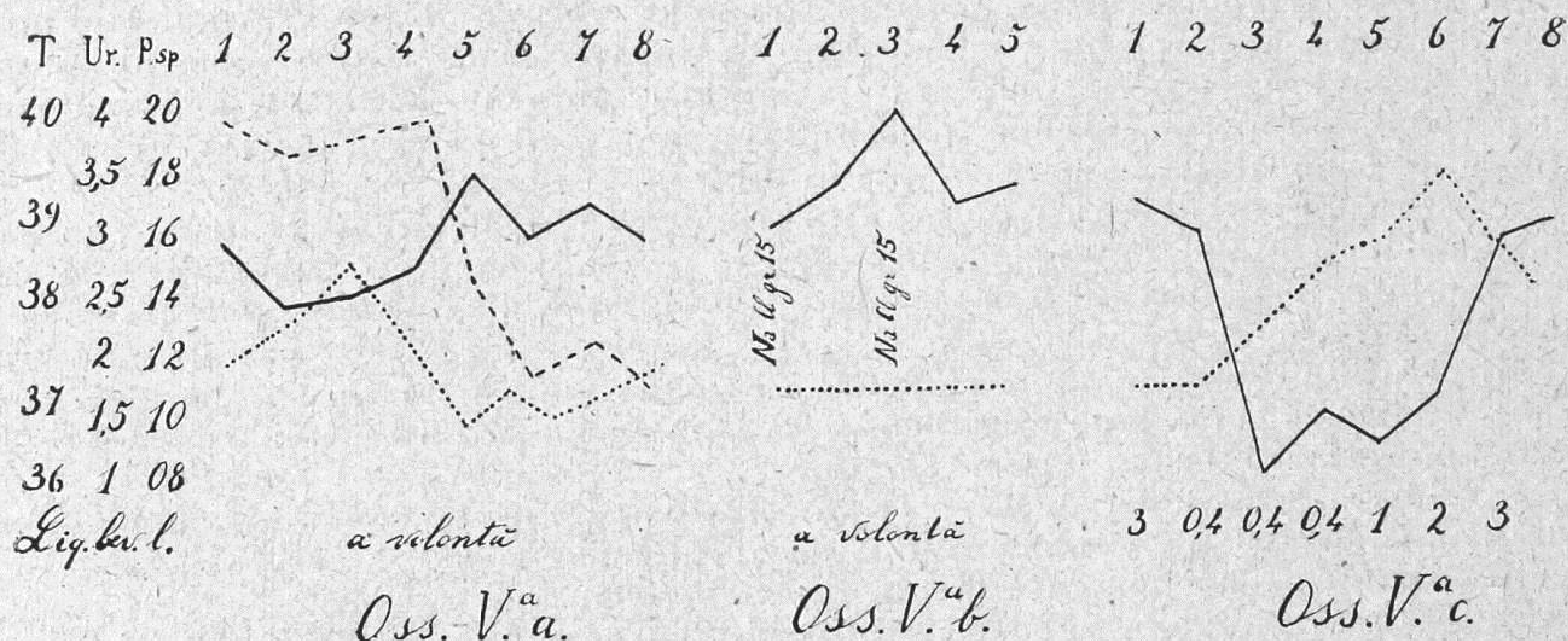
2° La sottrazione del sale dagli alimenti non ha modificato sensibilmente la quantità delle urine e la intensità della sete.

3° L'astinenza dall'acqua (fino a 2-1 litro) è stata tollerata abbastanza bene, senza alcun fenomeno nervoso, senza aumenti della temperatura e tendenza al sudore; soltanto la sete e la secchezza della bocca si fecero molto più moleste. La quantità delle urine discese repentinamente a 3200-1700, con un peso specifico aumentato di assai poco, da 1008-1009.

4° La somministrazione di 15 grammi di sale da cucina elevò notevolmente la quantità delle urine, fino a 10500 cc., di un terzo circa, mentre il peso specifico rimaneva basso, intorno a 1007.

5° La medicazione ipofisaria saggiata con preparazioni diverse, in dosi varie e variamente frazionate, riuscì sempre del tutto negativa.

Osservazione V. — Contenti M., di anni 14. Presenta uno stato di sonnolenza pronunciato con ptosi leggera delle palpebre e lieve paresi del facciale di destra; accusa cefalea e diplopia. Febbre 38°.3. Diagnosi encefalite epidemica. La piccola malata fu a lungo in osservazione nella Clinica. Vi era da un mese circa con una tendenza evidente al miglioramento, quando la sintomatologia si riaggravò improvvisamente, la febbre essendo salita a ol-



tre 40°, e comparve poliuria (3000 cc.). La temperatura dopo alcuni giorni tornò alla norma, ma la poliuria rimase (2400-3700). Considerata la malattia e la frequenza con cui essa dà localizzazioni precisamente in quella regione in cui gli AA. tendono a localizzare il centro della secrezione urinaria o nelle sue adiacenze (mesencefalo, pavimento del terzo ventricolo), parve questo caso prestarsi a sostegno della teoria nervosa del diabete insipido. Esso fu studiato a lungo con risultati che si possono riassumere come segue:

1° Nel decorso dell'encefalite epidemica può insorgere una poliuria che con assai probabilità si deve considerare come la conseguenza di una lesione di sede.

2° Questa poliuria decorre come un diabete insipido, essendo l'acqua bevuta di poco inferiore, a volte tuttavia anche superiore all'urina secreta, insensibile alla sottrazione del sale di cucina dagli alimenti.

3° Essa si dimostra del tutto indipendente dalla febbre, perchè manifestatasi contemporaneamente a quest'ultima, permane una volta la medesima cessata, con variazioni piccole, ma tuttavia sentite dalla densità in rapporto con le variazioni della quantità delle urine (Oss. V, *a*).

4° La prova della concentrazione col NaCl porta a un aumento notevole della quantità delle urine (da 3 a 4000 cc.) il peso specifico rimanendo assolutamente invariato (Oss. V, *b*).

5° La prova stessa condotta con la riduzione dell'acqua ingerita porta ad una grande diminuzione della quantità delle urine, queste dimostrandosi tuttavia considerevolmente superiori alla quantità dell'acqua ingerita, mentre la densità si sposta da 1011 a 1018. Il periodo di astinenza dall'acqua è ben tollerato (Oss. V, *c*).

6° La medicazione ipofisaria tentata varie volte con prodotti di provenienza diversa anche in dosi forti e frazionate (quattro iniezioni nelle 24 ore) è rimasta costantemente senza effetto.

7° La malata superò dopo vari mesi l'encefalite; la poliuria rimase tuttavia ancora a lungo e sembrò inguaribile, da ultimo tuttavia anche questo fenomeno andò gradatamente diminuendo. Le urine tornate alla quantità normale presentano ora una densità intorno alla norma.

I casi studiati secondo il riassunto riferito, son tutti casi genuini di diabete insipido. Tali appariscono anche semplicemente dal comportamento clinico, massime i primi quattro, nei quali tutti la poliuria durava da anni quando capitarono in osservazione nella Clnica Medica Propedeutica di Torino, le urine essendo in tutti limpide, chiare, con bassissimo peso specifico ed assenza di zucchero e di albumina.

Alterazioni a carico del cuore, dei vasi, del rene o del sistema nervoso alle quali in qualche maniera si possa riattaccare la poliuria, mancano completamente.

Vediamo ora come questi casi rispondano, per le ricerche fatte e per i risultati conseguiti, di fronte alla patologia della malattia quale è oggigiorno concepita, e di fronte alle questioni che in proposito sono ancora maggiormente discusse.

Una questione intorno alla quale molto si è detto in passato e molto si discute anche ora perchè alla medesima si riattaccano direttamente ed anche indirettamente talune delle ricerche più importanti fatte in questi ultimi anni allo scopo di lumeggiare il meccanismo della poliuria idiopatica, è quella di sapere se nel diabete insipido è fenomeno primo la poliuria o la polidipsia. Fu ammesso per lungo tempo che la polidipsia rappresentasse il fenomeno primitivo nella patogenesi della malattia (Nothnagel, Cantani, Anderson); a lungo andare i vasi renali perdendo il loro tono e dilatandosi permanentemente costituiscono la ragione anatomofisiologica di una permanente poliuria. Una tale opinione è sostenuta anche da Buttersack, Külz e alla medesima si riattaccano in fondo anche quelle più recenti di Kraus il quale spiega la poliuria insipida come un circolo vizioso che si stabilisce in un

tachiurico, in un soggetto dunque che eliminando l'acqua circolante più presto del sano è tratto a bere più spesso e con ciò diventa un poliurico assoluto. Ma se è vero, come avrebbe dimostrato Strübell, che tutti i sani sono dei tachiurici e sarebbero perciò predisposti al diabete insipido, ecco che la spiegazione alquanto semplicista prima ricordata risulta poco attendibile perchè allora il diabete insipido dovrebbe essere una eventualità morbosa molto più frequente. Se poi è anche vero ciò che affermano Pribram, Nauschler, Falk, che gli stessi pazienti di poliuria insipida sono dei bradiurici in causa di un rallentamento dell'assunzione dell'acqua lungo il tubo digerente che sarebbe caratteristico della malattia, ecco che la questione se la polidipsia o la poliuria sia nella medesima il fatto primitivo, nonchè essere risolta si rende più buia ancora.

Ci troviamo di fronte a due interpretazioni opposte e, ciò che più importa, l'una e l'altra fondate su ricerche oggettive.

Il fatto merta rilievo, perchè come vedremo in seguito, risultati contraddittori e perciò opinioni opposte si trovano con frequenza nella storia del diabete insipido.

La dimostrazione che nel diabete insipido la eliminazione delle sostanze solide traverso il rene si comporta come nei normali dimostrerebbe che la poliuria è primitiva poichè la sete và considerata come fenomeno primitivo soltanto quando la funzione del rene è insufficente e si verifica una ritenzione. Anche questo ragionamento non è accettabile se parte dal concetto che la sete debba essere considerata come espressione di ritenzione di sostanze solide anzichè di semplice carenza dell'acqua nei tessuti, pur ammettendo che la prima debba sempre richiamare acqua e dare con ciò luogo alla sete e che la mancanza di acqua nei tessuti dal punto di vista fisico-chimico aumenti in via relativa, se non assoluta come la ritenzione, la concentrazione nel sangue e nei tessuti delle sostanze solide.

Nel diabete insipido il malato elimina con l'urina più acqua di quanto non ne beva (Neuschler, Oppenheim, Rosenberg, Primam A., Primam E., Falk); sarebbe cotesto un altro argomento in favore della poliuria come elemento patogenetico primitivo. Ma anche qui ci troviamo di fronte a opinioni contradditorie, affermative da un lato, negative dall'altro (Kraus).

Se la poliuria è il fenomeno primario, il sangue dopo l'introduzione di grandi quantità di acqua dovrebbe risultare diluito (computo dell'Hb %, e conteggio dei globuli rossi, crioscopia) e ritornare alla norma una volta sospesa l'acqua, magari anche farsi più spesso. Ricerche sul malato ed anche sui sani hanno dimostrato che non conviene di fare grande affidamento nè manco su questa ricerca, perchè fu rinvenuto diluito il sangue in casi di diabete insipido (Geigel, Hoche) e ammessa persino una vera pletora sierosa (Gerhardt), e fu visto anche farsi più concentrato anzichè più diluito dopo grandi bevute (Strübell, Veil). E nello stesso diabete insipido con la prova della sete fu constatato nel sangue ora un aumento di concentrazione (Seiler, Strauss, Strübell), ora invece una diminuzione (Hoche, Veil), ricercando col metodo del punto di congelamento. Del resto la critica alla quale

è stata assoggettata sulla guida di ricerche interessantissime, la prova dell'acqua proposta da Wohlard per saggiare la funzione del rene (Siebeck), insegna in proposito molte cose, anzitutto come si possano avere risultati diversi, magari anche contradittorî a seconda delle condizioni dell'organismo al momento in cui è iniziata l'esperienza nei riguardi del bilancio dell'acqua. Le ricerche stesse interessano così la tendenza dell'organismo alla ritenzione (edemi), come anche alla eliminazione (poliuria) dell'acqua e mettono in luce l'influenza in proposito più che dei vasi renali, di quelli dei tessuti in genere, massime dei tessuti che sono specialmente in rapporto con la ritenzione dell' acqua, il connettivo sottocutaneo ed i muscoli. Finalmente una prova che nel diabete insipido la poliuria è il fatto primario, sarebbe data anche dal comportamento del potere di concentrazione, saggiato con la somministrazione di forte quantità di NaCl alle quali il rene risponde non concentrando l'urina, ma aumentandone la quantità. La ricerca, come è noto, ha dato origine alla dottrina di E. Mayer, secondo la quale la patogenesi della malattia riposa tutta quanta sulla incapacità dell'organo renale a concentrare le urine.

Sarebbe il rene, secondo questo modo di vedere, morbosamente influenzato nella sua funzione tubulare, non in quella glomerulare. Nei tubuli non si verificherebbe lo scambio ammesso dai fisiologi, ma del quale tuttavia non siamo sicuri del tutto, per cui l'acqua secreta dai glomeruli tornerebbe al sangue e il secreto glomerulare, per questa via e per l'assunzione di sostanze solide, si concentrerebbe. Il glomerulo compenserebbe in certa maniera le deficenze dei canalicoli, aumentando la quantità dell'acqua, e con ciò riuscendo a convogliare all'esterno tutte le sostanze solide destinate all' eliminazione ed evitando con ciò la ritenzione. L'acqua necessaria a questa grande diluizione delle urine, è richiamata dai tessuti, la poliuria che ne segue è perciò il fatto primitivo della patogenesi della malattia, la polidipsia non rappresenta che la protesta dei tessuti verso il minacciato loro prosciugamento: è quindi da considerarsi come secondaria.

Se noi provochiamo il rene che lavora in condizioni così disagiate di funzione, con l'aumentare il suo lavoro, introducendo per es. una certa quantità di sale, noi vediamo, come prima si è accennató, che mentre nel normale aumenta notevolmente il peso specifico e relativamente poco la quantità delle urine, nel diabete insipido invece la quantità delle urine aumenta ancora, mentre il loro peso specifico rimane invariato o quasi. Una prova dunque da non lasciar dubbio almeno in apparenza, che la capacità del rene a concentrare le urine è abolita o per lo meno gravemente deteriorata, mentre quella di diluizione è perfettamente vigile.

Ma anche questa maniera di concepire la patogenesi della malattia, che sembrava avere acquetato le esigenze più imperiose degli studiosi, è battuta ora in breccia da Oehme che sulla guida di ricerche proprie arriva alla conclusione precisamente opposta, e attribuisce al rene nel diabete insipido anzichè un difetto del potere di concentrazione, un esaltamento di quello diluitore. Dopo tante, dunque, ancora un'opinione contradditoria, e anche questa sulla guida di ricerche oggettive.

Ebstein per conto suo nega in ogni modo che la poliuria sia il fenomeno primario nella patogenesi del diabete insipido, pur ammettendo che il meccanismo della medesima riposi su di un difetto del rene a concentrare l'urina.

Dei miei casi noi vediamo che quattro di fronte alla prova del sale di cucina si comportano esattamente come prima è stato detto (osservazioni II, III, IV, V), mentre nel quinto (Oss. I) la prova non potè esser fatta per intolleranza dello stomaco alla somministrazione del sale. I nostri casi dunque di fronte a cotesta prova rispondono come il diabete insipido genuino idiopatico. Essi non rispondono tuttavia così esplicitamente quando la prova della concentrazione sia condotta altrimenti, cioè secondo la proposta di H. Strauss, con la diminuzione, e nei casi in cui è possibile, col sopprimere magari del tutto l'acqua degli alimenti. Difatti nel mentre nei casi I e IV l'esperienza fatta in cotesta guisa lascia invariato il peso specifico di fronte a variazioni molto cospicue della quantità dell'urina, nel caso II il peso specifico sale da 1004 a 1011 diminuendo l'urina da 8000 a 2000 cc., e aumenti sensibili del peso specifico risultano anche nel caso III e più ancora nel caso V in cui la densità dell'urina raggiunge la norma.

Secondo l'esperienza dei casi nostri non si può negare che la capacità del rene a concentrare le urine sia diminuita, ma dobbiamo anche ammettere che non può avere valore assoluto la definizione del diabete insipido quale una incapacità del rene a concentrare le urine se l'organo può comportarsi diversamente soltanto per condizioni diverse di esperimento. Già E. Meyer aveva avvertito che la incapacità del rene alla concentrazione poteva essere anche soltanto relativa, ma ammessa anche cotesta distinzione, dalla quale deriva anche l' altra di diabete insipido grave e leggero, resta sempre non privo d'importanza il fatto che la deficenza funzionale dell'organo possa essere assoluta con una prova e relativa con l'altra nello stesso soggetto, o magari anche mancare del tutto come nell'osservazione V.

A proposito di questo dato contraddittorio occorre di fare anche qualche altro rilievo. È stato detto che un'altra caratteristica della poliuria insipida sia quella di non essere sensibilmente modificata dalla diminuzione dell'acqua ingerita, quando la diminuzione è mantenuta entro limiti modesti, essendo sempre la quantità delle urine superiore all'acqua introdotta.

Ora anche questa caratteristica — che dovrebbe accompagnare l' altra della mancata concentrazione dell'urina, per l'introduzione di una certa quantità di NaCl — è mancata almeno in parte nei casi miei, nei quali abbiamo potuto osservare sempre, anche in condizioni non influenzate da ricerche, la quantità dell'urina essere superiore alla quantità dell'acqua ingerita, mentre invece la poliuria si è sempre dimostrata sensibile verso le diminuzioni della quantità dell' acqua introdotta, diminuendo proporzionalmente o quasi, anche quando l'astinenza dall'acqua era mantenuta entro limiti molto modesti, di un quarto, un terzo della quantità abituale.

I casi nostri rappresentano dunque una contraddizione di fronte a quanto è stato osservato da altri nei riguardi del bilancio dell'acqua nel diabete insipido.

Dobbiamo ancora rilevare un'altra particolarità che forse ha una qualche importanza. I due primi pazienti durante la loro degenza nella nostra Clinica andarono incontro a malattie certamente d'infezione (influenza, ascesso perianale) che portarono a notevoli elevazioni la temperatura del corpo. In tutti due i casi con la febbre si ebbe una diminuzione cospicua delle urine, in uno accompagnata da un notevole aumento della densità che aumentò fino alla norma, nell'altro invece senza variazione alcuna della medesima.

Con la febbre la quantità delle urine diminuisce nel diabete insipido; ciò è stato osservato da altri e l'osservazione nostra sotto questo punto di vista non rappresenta che una conferma.

Ma è interessante rilevare come nelle stesse condizioni uno dei malati (osserv. II) concentra così bene la sua orina che il peso specifico sale da 1009 a 1017, l'altro invece (osserv. I) non presenta variazione alcuna di densità nelle urine emesse durante la febbre. Da notarsi perchè non privo di valore che il primo si era mostrato sensibile nei riguardi della concentrazione anche per l'astinenza dall'acqua, il secondo invece no, ambedue avendo risposto in maniera nettamente positiva per l'introduzione del sale di cucina.

Risultati dunque sensibilmente diversi e in parte contraddittori in due casi che dal punto di vista clinico presentavano una rassomiglianza veramente straordinaria. Furono anche questi due i soli che abbiano presentato fenomeni di intolleranza per l'astinenza dall'acqua così cospicui da meritare qualche commento.

La diminuzione dell'acqua bevuta se mantenuta entro limiti moderati in ambedue i pazienti, come del resto anche negli altri tre, era causa di diminuzione della quantità delle urine emesse, ma di nessuna manifestazione di intolleranza; anche la sete non era aumentata in queste condizioni di ricerca.

Altrimenti le cose andavano quando la riduzione dell'acqua era spinta a un terzo, a un quarto e a un quinto della quantità normale. In uno dei casi (Oss. I, *a*) la diminuzione non fu tollerata per più di un giorno e si dovettero concedere giorno per giorno alternativamente quantità piccole e medie onde condurre l'osservazione per un periodo di tempo utile a qualche rilievo. Nel secondo invece (Oss. II, *c*) l'esperienza si potè fare, ma non oltre i 3-4 giorni. Le manifestazioni che intervenivano fin dal primo giorno erano determinate da una grande irrequietezza, da cefalea frontale e da febbre (38°.5-39°.5), la quale non era in rapporto con l'intensità dei fenomeni d'intolleranza. L'irrequietezza, cui si aggiungeva l'insonnia e la cefalea, al secondo giorno si accentuava notevolmente e la sete diveniva assolutamente insopportabile.

Fin qui le cose da noi osservate nulla presentavano di singolare e che non fosse già stato notato. Come è noto, Strübell nelle identiche condizioni di esperimento avvertì una sindrome che egli paragonò con l'uremia grave e fino a un certo punto non si può dire che anche i fatti da noi osservati non abbiano qualche cosa di comune con la sintomatologia uremica. Dobbiamo tuttavia notare che mancò sempre il vomito, fu costante invece la febbre che manca nel caso di Strübell, la coscienza fu sempre vigile, per quanto l'irrequietezza accompagnata anche da respiro molto frequente, in uno dei casi

presentasse proporzioni tali da assumere l'aspetto di un vero stato ansioso che obbligava a una attenta sorveglianza del malato e quindi ad attenuare il regime d'astinenza.

I fenomeni d'intolleranza culminarono in ambedue i pazienti, in uno profusissimo sudore manifestatosi durante la notte e continuato il giorno successivo, accompagnato in uno dei due da diarrea altrettanto profusa.

L'intervento di questi due sintomi è indubbiamente singolare, perchè la malattia, come è noto, decorre abitualmente con poca o punta tendenza al sudore che a volte non si riesce a provocare nè manco con procedimenti termici energici, e con la costipazione dell'intestino, tutta o quasi l'acqua che può essere eliminata dall'organismo, prendendo la via dell'emuntorio renale. La presenza o l'assenza del sudore fu perfino (Buttersack) invocato come criterio differenziale con le poliurie sintomatiche, non tuttavia senza opposizione (Strübell). Un tale comportamento dei casi nostri è tanto più singolare in quanto che i due pazienti erano d'accordo nel dichiarare che con l'intervento della sudorazione e della diarrea, tutti i sintomi dapprima più o meno intensi, in uno dei due anzi intensissimi, la sete compresa, si erano immensamente attenuati, così da concedere il riposo ed il sonno; e che la dichiarazione corrispondesse a verità, risultava evidente dall'espressione della fisonomia e dalle condizioni del polso e del respiro che i pazienti presentavano.

Per interpretare un tale comportamento dobbiamo ricordare che già dall'anamnesi dei due pazienti era ricordata la tendenza a sudare facilmente, una circostanza certamente insolita per non dire eccezionale nelle condizioni di poliuria in genere e in quella della poliuria insipida in ispecie, massime quando la poliuria raggiunga il grado che presentava nei nostri due malati.

Dobbiamo considerare una tale particolarità come una risorsa personale dei due malati pronta ad intervenire secondo l'imperiosità del bisogno; in altre parole la pelle nei due e in uno la pelle e l'intestino si possono considerare come organi vicari all'insufficienza renale? Per una risposta occorre anzitutto di rilevare come il rene in cotesta esperienza si rende veramente insufficente, elimina cioè meno di quanto dovrebbe, e — anche questo è prova reale della sua relativa incapacità a concentrare, — trattiene perciò nell'organismo parte di ciò che dovrebbe essere eliminato.

La prova di ciò l'abbiamo nel computo della valenza che vediamo scendere da 300 circa a 900 nell'osservazione I, nel mentre la crioscopia del sangue sale da — 0,56 a — 0,61, e scendere da più che 4000 a 1400 nell'osservazione II in cui la crioscopia del sangue sale da — 0,57 a — 0,59. Anche altri AA. avevano prova della sete (Socin, Seiler).

Che in queste condizioni si verifichi una ritenzione non può dunque esser messo in dubbio e che alla medesima oltre che al prosciugamento dei tessuti in causa della carenza dell'acqua sia da attribuirsi l'origine della sintomatologia, non sembra si possa negare. Difatti con la sudorazione e con la diarrea, l'una e l'altra intervenute spontaneamente, la sintomatologia si attenuò grandemente, compresa la sete, e quasi scomparve.

A riprova di quanto ora affermiamo, dobbiamo ricordare come i due pa-

zienti abbiano presentato una grande diminuzione di urine con una relativa diminuzione della quantità dell'acqua introdotta (curva I, *b*, curva II, *a*), anche in seguito ad una malattia decorsa con febbre elevata, senza accompagnamento di nessuno dei sintomi intervenuti con tanta imponenza per l'astinenza dall'acqua, ma in uno dei due (Oss. I, *b*) la febbre decorse, come è stato altrove avvertito, costantemente con sudore, e la crioscopia del sangue nell'acme presentò —0,57. Evidentemente il sudore ha evitata la ritenzione (valenze osmotiche diminuite da 3200 a 2000).

Nell'altro caso (Oss. II, *a*) mancò il sudore e la diarrea durante il processo febbrile, ma qui il rene si mantenne sufficente (valenze osmotiche da 3400 scese a 2900) e la concentrazione molecolare nel sangue restò alla sua volta nei limiti normali (δ = —0,58).

Quanto poi a interpretare la sintomatologia da astinenza come uremia (Strübell, Steiger), devo subito notare che una tale interpretazione è stata rifiutata (Veil, Seiler), per quanto per le difficoltà ancora non superate nei riguardi della letteratura medica, non abbia potuto leggere nell'originale i particolari della critica in proposito. Certo possiamo ammettere che non tutti gli elementi concorrono a dimostrare nella sintomatologia in questione, la natura uremica. Tuttavia le condizioni di esperimento in cui la medesima si manifesta, le particolarità cliniche con cui anche nei miei casi è decorsa e si è modificata (influenza del sudore e della diarrea) influiscono in maniera molto suggestiva in favore di una tale opinione. Sappiamo così poco della patogenesi dell'uremia che un'opinione nettamente contraria non può essere giustificata come non lo può essere una nettamente favorevole. L'intossicazione uremica è del resto così ricca di sintomi che le sue manifestazioni parziali, isolate, magari monosintomatiche, transitorie o meno, devono certo essere più frequenti di quanto non si tenda ad ammettere. In questo senso parmi si possa per lo meno sospendere il giudizio definitivo sulla essenza delle manifestazioni che intervengono per effetto della sete provocata nel diabete insipido.

Nelle quali manifestazioni non può non sorprendere, come prima s'è detto, la presenza del sudore e il suo intervento spontaneo con effetto che si può definire come terapeutico sulle medesime. Il fatto tuttavia se è nuovo nell'osservazione clinica, non è nuovo in quella sperimentale. Strübell in un caso suo, mosso dalla interpretazione sopra ricordata circa l'essenza dei fenomeni di astinenza dall'acqua, praticò il bagno di luce allo scopo di provocare la sudorazione, e osservò, sotto l'influenza di quest'ultima intervenuta abbondante, attenuarsi grandemente i sintomi, la sete anzitutto.

L'autore tedesco non si occupa di spiegare un comportamento da lui definito come paradosso e che va messo indubbiamente in rapporto con la ritenzione. Noto di sfuggita come invece un p. di Seiler sia rimasto insensibile anche di fronte al bagno di luce, mentre nei casi nostri il sudore interveniva spontaneamente. Detti casi dimostrano dunque che il sudore e talvolta anche la diarrea possono intervenire spontaneamente a diminuire le conseguenze della ritenzione e rappresentano perciò una provvida risorsa di cui dispongono taluni casi di fronte alle eventualità della malattia. Nei medesimi la

tendenza al sudore e in uno anche alla diarrea è già segnalata nell'anamnesi come avvertita da più tempo. Ora, ammesso per lo meno molto probabile, se non proprio sicuro, che tali manifestazioni costituiscono un compenso vicario alla deficente eliminazione renale, occorrerebbe a spiegazione di una tale particolarità anamnestica, di pensare all'intervento nel decorso del diabete insipido di periodi di insufficenza renale intercorrenti in maniera spontanea o per cause che sfuggono, nei quali pelle ed intestino intervengono temporaneamente a compensare la deficenza eliminatrice del rene.

Noi abbiamo condotto per mesi ricerche sulla determinazione delle valenze osmotiche secondo H. Strauss, per sorprendere questa eventualità sospettata, ma inutilmente; il rene mai si presentò in condizioni di insufficenza eliminatrice di fronte alle sostanze solide, se non nei periodi di sperimento o di febbre sopra detti. Dobbiamo anche rilevare che ne manco la tendenza al facile sudore durante tutto questo periodo risultò evidente, per quanto uno dei pazienti dichiarasse di sudare spesso durante la notte.

***

Esaurita così la parte clinico-diagnostica, vediamo come i casi nostri rispondono di fronte alle questioni di patogenesi che dominano la patologia del diabete insipido.

Qui naturalmente le nostre considerazioni si muovono su di un terreno meno sicuro; meno facili e meno sicure saranno perciò anche le relative conclusioni.

Come prima è stato avvertito, la teoria ipofisaria, anche nella sua più recente dizione che mette in rapporto la poliuria insipida con una deficente funzione della ghiandola, non ha esclusa la teoria puramente nervosa, ammessa già prima e più ancora oggigiorno per i risultati di importanti ricerche legate al nome di sperimentatori di indubbia perizia. Il tentativo di fondere le due concezioni patogenetiche nel senso dianzi detto, nel senso cioè, che il secreto ipofisario influisca sulla funzione renale per il tramite del sistema nervoso, tentativo minato in precedenza della dimostrazione fornita da Dale che l'ormone ipofisario agisce sulla fibra liscia direttamente, anche dopo la esclusione farmacologica della congiunzione mioneurale, confermata in seguito da Beckenam il quale sperimentando direttamente sui vasi renali della rana rilevò che l'azione costrittrice dell'estratto ipofisario si verifica indipendentemente dalla esclusione anatomica dello splancnico, si deve considerare come fallito. Difatti anche recenti ricerche di Oehme hanno concluso che la doppia azione dell'ormone ipofisario (diuretica in sull'inizio, in seguito inibitrice della diuresi, quest'ultima intensa e duratura) è tutta affatto periferica e si esplica anche una volta isolato il rene da ogni rapporto con la innervazione.

Sistema nervoso, dunque, e ipofisi vanno considerati separatamente nella genesi della poliuria insipida.

In nessuno dei casi nostri furono rilevate all'esame radiografico alterazioni della sella turcica, da far sospettare una lesione dell'ipofisi ne all'esame dei nervi cranici, compreso l'esame del fondo dell'occhio, furono notati fatti che potessero in qualche maniera deporre in questo senso. Naturalmente questo rilievo non è che presuntivo per ammettere una lesione nervosa (funzionale) piuttosto che una alterazione dell'ipofisi, per nulla dimostrativo in questo senso, per ragioni che non occorre di trascrivere. È tuttavia importante il caso V, nel quale la poliuria coi caratteri dell'insipida, intervenne nel decorso di un'encefalite epidemica, di una malattia cioè in cui sono caratteristiche lesioni infiammatorie più o meno estese e numerose nella sostanza grigia del cervello e a volte anche nel midollo, più frequente in ogni modo nel mesencefalo e più precisamente nel terzo ventricolo e nei tratti a questo limitrofi, in un punto, dunque, in cui i moderni sperimentatori tendono a localizzare il centro per la secrezione renale.

In tre dei casi miei (1, 4, 5) rimasero senza effetto le iniezioni di estratto ipofisario, in uno solo (2) si ebbe un'azione, molto modesta del resto; del caso 3° dirò più sotto.

Le esperienze in proposito furono fatte con la massima larghezza, usando estratti nostrani ed esteri, scegliendo ed insistendo massime su quelli che per fama commerciale e scientifica più si raccomandavano, ben sapendo quanto importi per la riuscita dell'esperienza terapeutica la scelta del preparato. Si tentarono sempre prima le piccole dosi di regola refratte nelle 24 ore per salire alle medie ed alle massime (6 fialette), che si provarono concentrate e refratte.

Il terzo caso costituisce il rebus della serie. Qui soltanto l'iniezione di quattro fialette in due giorni, portò l'urina alla norma, il peso specifico però rimanendo sempre basso, intorno a 1007. L'urinazione si mantenne costantemente in queste condizioni per più di un mese, risultando il potere di concentrazione abbastanza vigile con la prova dell'astinenza dall'acqua, mancante invece con la prova del sale di cucina. Un reperto dunque oltremodo strano non essendo noto caso alcuno in cui l'azione degli estratti ipofisari sulla quantità dell'urina si sia dimostrata duratura anche una volta sospeso il rimedio, inoltre anche in contrasto con quanto è stato riscontrato in moltissimi se non proprio in tutti i casi, perchè la diminuzione delle urine non fu accompagnata da aumento del loro peso specifico. Di conseguenza la concentrazione molecolare del sangue risultò alquanto aumentata nel periodo di urine quantitativamente normali.

Il malato, come fu avvertito, fu perduto di vista, essendo stato dimesso per raggiungere la sua famiglia non lungi dalla linea del Piave, subito dopo la ritirata di Caporetto, perciò ogni tentativo per una interpretazione di questo caso crediamo di dover abbandonare. È nostro dovere in ogni modo di avvertire che la simulazione, la quale durante la guerra si esercitò in forme le più strane e impensate, è assolutamente da escludere, non soltanto per i mezzi da noi adottati per svelarla, ma anche per i dati stessi di ricerca alla quale il P. fu sottoposto.

In conclusione il comportamento delle urine tornate per quantità normali, in questo caso è quello del diabete insipido: peso specifico basso, difetto di concentrazione, di fronte alla somministrazione di sale da cucina, aumentato; si potrebbe dire il comportamento di un diabete insipido in stadio di latenza, se una tale possibilità clinica fosse ammissibile.

Lasciando dunque questo caso nel suo mistero — siamo rimasti alquanto in dubbio se includerlo o meno nella presente pubblicazione — negli altri 4 l'azione dell'estratto ipofisario sulla urinazione è rimasta oltremodo dubbia, in tre essendo mancata del tutto, e soltanto in uno essendosi verificata, in misura del resto molto modesta, una diminuzione delle urine.

Intorno a questo risultato si può fare qualche considerazione, non già conclusioni attendibili. Altri osservatori hanno avuto identico risultato, a parte i non pochi che alla prima enunciazione della teoria di Franck, provarono l'estratto ipofisario come diuretico, e ne constatarono il buon effetto. La storia tutta del diabete insipido nella parte che si riferisce all'indagine patogenetica è piena di risultati di ricerca contraddittori fra i vari autori, e forse non farà opera inutile colui che vorrà incaricarsi di elencarle opportunamente per vedere fin dove esse non depongano contro una patogenesi unica della malattia Ma di ciò sarà detto più oltre.

Tornando all'azione dell'estratto ipofisario, comunque la si voglia valutare, sia come farmacologica che come quella di un ormone speciale, è noto come la medesima si scomponga in due momenti, in un primo che contempla l'aumento dell'urinazione il quale rapidamente passa nel secondo, che dura più a lungo, nel quale si verifica una diminuzione dell'urina. Pare che adoperando piccole dosi emerga così evidente il secondo periodo che il primo non si palesa ne manco (Oehme), le urine risultando non soltanto diminuite di quantità, ma anche più concentrate.

Ora un tale diverso comportamento potrebbe spiegare fino ad un certo punto il diverso successo terapeutico degli estratti ipofisari, da taluni avvertito come diuretico, da altri invece come antidiuretico.

Nei casi miei in ogni modo, poichè l'esperimento fu fatto con avvertimento a cotesto dato sperimentale, saggiando cioè il rimedio nella più diversa posologia, l'insuccesso non può essere interpretato in questa maniera. Nell'unico caso in cui rilevammo una qualche azione, la diminuzione delle urine, fu massima con dosi piccole, rispettivamente frazionate. Certamente noi non contiamo di sfruttare il nostro insuccesso e svalutare la teoria ipofisaria del diabete insipido, la quale ha ben altri appoggi in suo favore, ma soltanto di mettere bene in evidenza il contrasto tra i nostri risultati e quelli di altri autori che hanno sperimentato gli estratti ipofisari clinicamente e sugli animali.

Della frequenza di tali reperti contraddittori clinici e sperimentali nella storia del diabete insipido, mi è avvenuto di far cenno più di una volta in questo lavoro. Per fermarmi sull'azione dell'estratto ipofisario, a parte la frequenza con cui prima era stata riconosciuta come diuretica e ora invece come antidiuretica, a parte anche i casi in cui resta del tutto assente, va an-

che notato che a volte essa si esplica diminuendo la quantità delle urine e aumentandone la densità, a volte invece restando la densità invariatamente bassa (Graul, v. d. Welden).

Anche cotesto comportamento rappresenta una ragione per rifiutare alla prova con l'estratto ipofisario valore diagnostico differenziale con le poliurie sintomatiche; un'altra ragione, com'è noto, è data dal fatto che non soltanto nel diabete insipido l'estratto ipofisario diminuisce le urine e ne aumenta la concentrazione, ma anche nella nefrite interstiziale e in soggetti sani agisce in uguale maniera (Bab), la pars intermedia fornendo l'ormone che diminuisce la secrezione dell'acqua, il lobo posteriore l'ormone che influisce sulla concentrazione (Bab).

La somma di risultati opposti registrati dai vari autori nello studio della medicazione ipofisaria nel diabete insipido, può forse permetterci il sospetto che l'estratto ipofisario abbia ottenuti successi diversi e opposti perchè venuto a trovarsi di fronte a meccanismi patogenetici diversi. Perchè se in un caso esso agisce diminuendo le urine ed aumentandone la concentrazione, si può affermare che qui il potere di concentrazione del rene non è soppresso; non è dunque in questa circostanza che dobbiamo riconoscere l'essenza patogenetica della malattia.

Ma una tale interpretazione invece appare giustificata quando la diminuzione della quantità delle urine non è contrassegnata da aumento della sua densità.

Le variazioni nei risultati di ricerca su questo punto centrale della patogenesi del diabete insipido son così cospicue, che ne son risultate opinioni diverse e perfino opposte. Vicino a coloro (Seiler, Minkowscki, Winkelmann. Branning. Unna e Rosendorff, Stuber, Heiger, ecc.) che con E. Meyer pensano sempre alla soppressione del potere di concentrazione del rene, vi son quelli che una tale capacità giudicano soltanto indebolita (Weil, Finkelburg, e ultimamente anche E. Meyer), o soltanto resa più lenta (Socin), mentre altri giudicano fuori questione la capacità a concentrare del rene, attribuendo la genesi della malattia ad un esaltamento del potere diluitore dell' organo (Oehme, Moreschi, ecc.).

Giova anche di ricordare che se la teoria ipofisaria secondo la quale l'ormone ipofisario agirebbe direttamente sul rene deprimendo l'una o esaltando l'altra proprietà ora cennate, è ora in grande onore, la teoria nervosa che fa dipendere la malattia da alterazioni del sistema nervoso, non disarma punto e si presenta anzi sempre agguerrita di appoggi clinici e sperimentali.

La medesima non si può più considerare come appoggiata soltanto a una lesione centrale che interesserebbe il pavimento del terzo ventricolo, nel quale esisterebbe il centro per la diuresi. Poichè in corrispondenza di questa sede esistono dei nuclei di origine di fibre per il vago e per il simpatico con funzione regolatrice della diuresi, ecco che una lesione del sistema nervoso vegetativo nel torace o nell'addome possono alla loro volta spiegare l'insorgenza di una poliuria insipida. Non basta. La vecchia teoria di Cohnheim-Lichtheim secondo la quale la ritenzione o la eliminazione dell'acqua dall'organismo non

dipende soltanto dalla funzione del rene, ma anche dal comportamento dei vasi sanguigni dei tessuti, torna a far capolino e va di continuo sviluppandosi per ricerche cliniche e sperimentali (G. Hoppe-Seiler, Heinecke e Meyerstein, Schleyer e Hedinger, Magnus Alsleben, Wohlard e Fahr, Nonnenbruch, Eppinger, Weil e Spiro, Siebek, ecc.). Taluni dati di ricerca contraddittori nella patologia del diabete insipido forse si potrebbero spiegare con un tale meccanismo, e se la patogenesi della malattia non è, come tante cose portano a credere, univoca, non è da escludere che uno dei suoi elementi non possa essere in avvenire riconosciuto nel vario giuoco dei vasi dei tessuti, anzitutto di quelli in cui con predilezione si raccoglie l'acqua, il cellulare sottocutaneo ed i muscoli, essendo il fenomeno vasomotorio dominato da cause locali o centrali.

BIBLIOGRAFIA.

BAB. M. med. W., 1916, n. 48, 49, 50.
EBSTEIN. D. A. f. kl. Med., 95, 1.
FINKELNBURG. 91, pag. 345.
FORSCHBACH u. WEBER. Z. f. kl. Med., 73, 220.
HOCKE. M. med. Woch., 1902, pag. 817.
HOPPE SEIYLER. M. med. Woch., 48. 1915.
MEYER E. D. A. f. kl. Med., 83, pag. 1.
ID. D. klin., Bd. 13, 271.
MONAKOW. D. A. f. kl. Med., 123, pag. 1.
MORESCHI. Policlinico, Sezione medica. 1918 (letteratura).
NONNENBUCH. D. A. f. kl. med., 36-, 4 Hft.
OEHME. D. A. f. kl. Med., 127, pag. 261 (letteratura).
SCHWENKENBECHER. M. m. W., 1909, pag. 2364.
SEILER Z. f. kl. Med., 61, pag. 1.
SOCIN. Z. f. kl. Med., 78, pag. 295.
STRÜBELL. D. A. f. kl.. Med. 62, pag. 89.
VEIL. D. A. f. kl. med., 119.
V. D. VELDEN. B. kl. W., 2083, 1913.
WEIL A. D. A. f. kl. Med., 93, pag. 180.

Roma, 1922 - Tip. Cartiere Centrali — L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXIX Roma, 1° Giugno 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Sopra un caso di mixedema con distrofie pluriglandulari

Dott. ENRICO TRENTI, assistente.

Da quando T. Addison descrisse nel 1855 la malattia che porta il suo nome, segnalando gli stretti rapporti che intercedono fra il quadro morboso e la estirpazione delle capsule surrennali; da quando Gull, Ord, Charcot descrissero il mixedema, e Kocher e Reverdin affermarono e dimostrarono come il mixedema sia legato alla mancata funzione della tiroide; lo studio clinico di quadri morbosi, dapprima variamente interpretati, ha portato, con l'aiuto di ricerche anatomo-patologiche e sperimentali, alla conoscenza delle secrezioni interne, degli organi dotati di tale attività e dell'importanza loro sullo sviluppo e nella vita dell'individuo.

La patologia si era arricchita di un nuovo capitolo che le osservazioni cliniche continue rendevano sempre più vasto, facendo intravvedere nelle ghiandole a secrezione interna, non singoli organi aventi ciascuno ben determinate funzioni, ma un intero e complesso sistema le cui parti erano tutte collegate l'una all'altra da vincoli anatomici e funzionali. Onde, se nei primi periodi dello studio delle ghiandole endocrine si ebbe la distinzione di pochi quadri

morbosi a limiti ben netti e dovuti alla mancata funzione di una sola ghiandola, successivamente, ad essi si aggiunsero le descrizioni di quadri morbosi dovuti ad un aumento delle funzioni di una determinata ghiandola, ed infine, con la constatazione dei legami funzionali esistenti fra le varie parti del sistema endocrino e della influenza che la modificata funzione di una di esse esercita sulla attività delle altre, si giunse alla determinazione di quadri morbosi nei quali il complesso sintomatico non può più essere ascritto alla deficiente o esuberante attività di una sola ghiandola, ma rappresenta l'effetto della modificata funzione di varie parti del sistema endocrino, sia che tali parti abbiano contemporaneamente subito l'azione di una determinata causa morbosa, sia che la malattia di una sola di esse abbia provocato disordini funzionali sulle altre.

Dallo schematismo quindi dei primi periodi dello studio delle malattie delle ghiandole endocrine, si è passati ad un complesso di quadri morbosi fra i quali, accanto a quelli che rappresentano i tipi delle malattie monoglandulari, stanno gli altri dovuti a disordini di più ghiandole a secrezione interna (sindromi pluriglandulari) e quelli infine dovuti ad una malattia che colpisca simultaneamente e profondamente tutto il sistema ormonopoietico (malattia multipla delle ghiandole sanguigne di Claude e Gougerot).

La conoscenza delle modificazioni che per la mancanza o l'aumento della funzione di una sola ghiandola si determinano nella attività delle altre ha permesso di stabilire alcuni rapporti funzionali tra alcune determinate parti del sistema endocrino.

Così, come hanno dimostrato Eppinger e Rudinger, l'estirpazione della tiroide ha per conseguenza un aumento del potere di assimilazione verso gli idrati di carbonio, per un aumento della funzione dell'apparato insulare del pancreas, e d'altra parte provoca una diminuzione dell'azione glicosurica dell'adrenalina, come espressione di una diminuita eccitabilità dei nervi vegetativi. L'estirpazione del pancreas provoca un aumento del ricambio ed un aumento della eccitabilità del sistema vegetativo (reazione di Löwi). E Nowburgh, Nobel e Falta osservando come nei diabetici la somministrazione orale di tiroidina provochi una ipertonia di più lunga durata, hanno tale fatto interpretato come un aumento della funzione del tessuto cromaffine per aumento di sensibilità.

Esiste dunque un'azione alterna fra tiroide, apparato insulare del pancreas e tessuto cromaffine. Ma oltre tali correlazioni, che Falta indica come fisiologiche, esistono rapporti stretti fra la malattia di una ghiandola sanguigna e quella di un'altra, potendo la seconda, per lo stato patologico nel quale si trova, variamente influire sulle condizioni di funzionalità della prima.

Tutti questi fatti e le molteplici osservazioni cliniche, mostrano che di rado noi ci troviamo dinanzi al quadro morboso rispecchiante esclusivamente i sintomi dell'alterata funzione di una sola ghiandola endocrina, ma, assai più di frequente, di fronte invece a sindromi pluriglandulari. Molte volte non è agevole stabilire se una stessa causa abbia agito egualmente su tutto l'apparato endocrino, o se soltanto la disfunzione di una parte di esso sia causa sufficiente per interpretare l'alterata attività delle altre parti.

Il caso che ho creduto opportuno di illustrare, fu oggetto di lezione del mio maestro, prof. Ascoli.

Uomo di 39 anni, carrettiere. Nulla di particolare nell'anamnesi famigliare e remota. Non ha sofferto malattie di sorta nell'infanzia. A 18 anni ebbe malaria. A 23 anni sposò donna apparentemente sana la quale non ha avuto nessuna gravidanza. Sei anni or sono cominciò a notare senso di freddo alle estremità, da prima a vari intervalli di tempo, poi continuo e costante, anche nei periodi più caldi dell'anno. Egli notò anche che mai ebbe accenno di sudore. Avvertì inoltre cefalea, ronzii alle orecchie, annebbiamenti transitorî della vista, torpore mentale. La forza muscolare, dapprima validissima, cominciò a diminuire, e il paziente facilmente si stancava al minimo sforzo, spesso inciampava e sovente cadeva pesantemente a terra conservando integra la coscienza. Qualche volta poteva rialzarsi da solo, altre volte doveva essere aiutato. L'infermo osservò la scomparsa progressiva di un notevole impinguamento diffuso a tutto il corpo: la faccia si fece tumida, specie in corrispondenza delle palpebre che a volte egli non riusciva ad aprire. La tumefazione si fece evidente oltremodo negli arti inferiori, più al sinistro che al destro accompagnandosi ad una spiccata debolezza dell'arto stesso. Dall'inizio dei primi sintomi della malattia l'infermo si accorse della caduta lenta e graduale dei capelli e dei peli del corpo; e della comparsa di una colorazione brunastra sull'estremità distale delle unghie.

Non si accorse della presenza di pigmentazioni particolari della cute. Nessuna modificazione nei riguardi della libido e della forza sessuale. Modico bevitore; forte fumatore. Nega di avere sofferto di lues e di altre malattie veneree.

È accolto nella clinica il 12 febbraio 1920.

E. O. — Scheletro regolare e ben sviluppato.

Cute. — Secca, di colorito pallido, ruvida in tutte le zone del corpo. Tale ruvidezza e più spiccata sul dorso delle mani e dei piedi, ai polsi e al collo dei piedi. Sulla cute si nota pure una pigmentazione di colorito bruno in corrispondenza del dorso delle mani, meno appariscente sul dorso dei piedi, spiccata al collo specie nelle regioni anteriori e laterali ove assume un carattere tale di intensità da determinare delle vere figure geometriche. Tale pigmentazione è appena accennata ai fianchi e alla regione anteriore dell'addome. Sulla regione anteriore della gamba destra si notano macchie di colorito bruno violacee da caldo.

I peli sono secchi e scarsi. Mancano completamente nelle regioni ascellari, sternale ed intermammaria; sono rari nelle regioni mammarie, sulla linea alba e sul pube. Nel resto del corpo la cute è completamente sprovvista di peli. Diradati sono i peli della barba e dei baffi; sottili le ciglia e rade e sottili le sopracciglia. Il cuoio capelluto conserva rarissimi capelli, grossi, ruvidi, secchi, con impianto notevolmente distinto. Nel resto esso è glabro di colorito bianco pallido con sottili rughe che ne increspano la superficie senza alterarne la levigatezza.

Unghie. — Le unghie delle mani presentano delle pigmentazioni nerastre lineari verso la parte distale, ma in qualche dito anche sulla lunula.

Tali pigmentazioni sono più evidenti nelle prime 3 dita a destra, nelle prime 4 a sinistra.

La cute si può sollevare in pliche che sono differenti per estensione e per facilità di sollevamento nelle varie regioni. Sulla fronte si sollevano soltanto pliche grossolane, e la presenza di cicatrici e smagliature determina delle solcature fra le pliche. Il cuoio capelluto è ben sollevabile in pliche normali. Così pure la cute del collo. Sul volto invece, e specie sulle gote, la cute si solleva in pliche grossolane, come anche, a differenza delle altre parti del corpo, sul dorso delle mani e dei piedi.

Il connettivo sottocutaneo è abbondantemente sviluppato in tutto il corpo. Per altro accumuli più notevoli si riscontrano nelle regioni mammarie, all'addome e alle coscie, e in misura assai spiccata alle sure, tanto da deformare l'ordinario aspetto del polpaccio che, a 10 cm. dal margine rotuleo, misura

41 cm. a destra e 46 cm. a sinistra. Varia è la consistenza del sottocutaneo: flaccido nelle regione pettorali, più consistente nell'addome e nei polpacci ove assume il carattere lipomatoso.

I muscoli sono flaccidi ed ipotrofici, e tanto agli arti inferiori che superiori.

Polso 75; Respiro 18; Temperatura normale. Pupille uguali, di media ampiezza, bene reagenti alla luce, all'accomodazione, alla convergenza. Mucose pallide, prolabi pallidi con leggera pigmentazione bruna specie alla parte esterna. Gengive con orletto da tartaro, leggermente tumefatte. Non si riscontrano pigmentazioni sulla regione interna delle guancie. Nulla a carico del palato e del faringe. Lingua umida appena patinosa, collo di volume e forma normale, non presenta nulla a carico dei muscoli.

Con la palpazione non si apprezza la ghiandola tiroide.

Torace. — Ampio e simmetrico, ben conformato. Nulla si rileva a carico dell'apparato respiratorio sia posteriormente che anteriormente e lateralmente tanto alla percussione che all'ascoltazione.

Cuore. — L'itto della punta non è visibile nè palpabile. Con la percussione si delimita dietro la 5ª costola sull'emiclaveare. Non esiste ottusità retrosternale. Negativa la palpazione al giugulo e la ricerca di fenomeni laringotracheali. Non si palpano fremiti. Polso eguale ritmico a pressione media, un po' raro.

All'ascoltazione toni netti, ritmo conservato; 2° tono alla base leggermente eccentuato.

Addome. — Aumentato di volume per accumulo di adipe alla parete. Cicatrice ombellicale avvallata. Non reticolo venoso; trattabile, indolente.

Fegato. — Si delimita in alto al 6° spazio sull'emiclaveare, in basso a un dito sotto l'arco. Il margine si palpa arrotondato leggermente aumentato di consistenza, dolente.

Milza. — È in alto all'8ª costola sull'ascellare media. Non deborda dall'arco costale.

Apparato ghiandolare linfatico. — Si palpano gangli inguino-crurali e latero-cervicali. Presenti i sottomascellari; assenti gli epitrocleari.

Genitali esterni. — Sani.

Esame del sistema nervoso. — Negativo.

Ricerche eseguite:

Esame delle urine: Negativo.

Esame del sangue: (14-2-20):

Emoglobina 77;

G. R. 4,300,000;

G. B. 5,800;

Valore globulare 0.89.

Formula leucocitaria:

Polinucleati	neutrofili	34 %
»	basofili	0 %
»	eosinofili	2 %
	Linfociti	35 %
	Monociti	29 %

Cutireazione (alt. tub. Koch 20 %): Negativa.

Reazione di Wassermann sul siero di sangue: Negativa.

Pressione arteriosa (Pachon): Massima 140; Minima 70.

Radioscopia della sella turcica: Negativa.

Prova dell'atropina: Negativa.

Prova della pilocarpina: Positiva nei riguardi della scialorrea.

Prova della glicosuria adrenalinica: traccie di zucchero nelle urine emesse 3 ore dopo l'iniezione di 2 m/grammi di adrenalina. Dopo un'ora dall'iniezione l'infermo ebbe tremore alle mani, senso di caldo alle estremità e sudorazione agli arti inferiori che perdurò per parecchie ore.

Sintomo di Löwi (istillazione adrenalina nell'occhio): Negativo.

Fra i sintomi presentati dall'infermo, due, rilevabili l'uno dall'anamnesi, l'altro oltre che dalla storia, dall'esame obiettivo, hanno una particolare im-

portanza, e perchè richiamarono per i primi l'attenzione dell'infermo e perchè assunsero un grado notevole; la facile stanchezza e la comparsa di tumefazioni specialmente evidenti al viso, alle mani, agli arti inferiori.

Una prima ipotesi diagnostica che si affacciava era quella di nefrite, ma l'esame delle urine non dimostrante nulla di anormale sia chimicamente che microscopicamente, faceva escludere potersi trattare di malattia renale.

L'esame del malato dimostrava come la tumefazione notata fosse dovuta ad un aumento del connettivo sottocutaneo, a modificazioni particolari della cute che era tesa, poco mobile e spostabile, e difficilmente sollevabile in pieghe. Inoltre diminuita era la compressibilità della pelle, e la pressione esercitata col dito non lasciava impronta di sorta. Questi caratteri particolari della cute sono noti con la denominazione di infiltrazione mixedematosa, e sono additati dalla patologia come sintomo peculiare di quella malattia alla quale, appunto per la loro particolare evidenza, hanno dato il nome di mixedema. Ed ogni qualvolta ci è dato riscontrare con tutte le sue caratteristiche tale sintomo, la nostra mente associa tale constatazione ad una modificazione dell'attività di una ghiandola a secrezione interna « la tiroide ».

Le osservazioni molteplici compiute da quando in seguito agli interventi operativi sulla tiroide fu stabilita un'intima connessione fra mancanza o deficienza tiroidea e mixedema, hanno posto in evidenza parecchi altri sintomi che si accompagnano alla infiltrazione mixedematosa, come espressione di un disturbo trofico che colpisce tutto l'organismo, tanto che in base alla constatazione non di un sintomo solo, ma di tutto il complesso sintomatico che a quello si associa, è possibile ora con sufficiente sicurezza porre la diagnosi di mixedema. È noto come alla infiltrazione mixedematosa che generalmente colpisce il viso, il dorso delle mani e dei piedi, si aggiunga una alterazione trofica della cute che appare secca, pallida, ruvida, facile a desquamarsi; dei capelli, delle ciglia e dei peli delle altre parti del corpo, che divengono fragili, cadono facilmente e, o non crescono lasciando chiazze alopeciche, o crescono lentamente e assai radi; e delle unghie che si mostrano fragili e rugose. Tutti questi sintomi erano presenti ed in modo spiccato nell'infermo. Oltre a questo fra i primi segni della malattia si rileva dalla storia la comparsa di un decadimento notevole delle forze, di un insolito torpore mentale e di disturbi visivi e uditivi, che probabilmente avevano non poca parte, congiunti all'astenia, nelle cadute che l'infermo faceva inciampando. E noi sappiamo che l'astenia spiccata, il torpore mentale, e alle volte anche le vertigini, costituiscono, insieme coi disturbi trofici della cute e dei suoi annessi, i sintomi principali del mixedema.

Inoltre l'infermo si lagnava di avere sempre freddo, anche nei mesi più caldi dell'anno e di avere notato la mancanza della produzione del sudore. Le macchie da bruciature che si riscontrano alla regione anteriore della gamba destra, stanno ad indicare, molto verosimilmente, che non solo l'infermo rimaneva a lungo presso il fuoco per il bisogno di riscaldarsi, ma anche che la sua sensibilità per il caldo era diminuita.

Tale fatto può mettersi in rapporto con una deficienza di stimolazione

del simpatico per difetto di ormone tiroideo, e l'ipoeccitabilità del simpatico, dimostrabile con la mancanza della glicosuria adrenalinica, può render conto dell'anidrosi o ipoidrosi che accompagna quasi costantemente l'ipotiroidismo. Tanto che si voglia interpretare la diminuita produzione di sudore come una conseguenza diretta della minore produzione di calore per rallentamento del ricambio materiale, quanto che si voglia invece considerarla come dipendente da ipoeccitabilità del simpatico, è certo che essa rappresenta insieme con il senso di freddo uno dei sintomi che assai di frequente si constata nei mixedematosi.

Lo studio del sangue ha portato a constatare, nell'ipotiroidismo, una diminuzione del tasso emoglobinico, del numero delle emazie e una modificazione della formula leucocitaria con diminuzione dei polinucleati neutrofili, aumento delle cellule mononucleate e alle volte dei polinucleati eosinofili.

Tale reperto ematologico non può peraltro essere considerato, preso a sè, come elemento caratteristico, poichè reperti analoghi troviamo sia nell'alterata attività di altre ghiandole endocrine (ipofisi) e persino negli stati di ipertiroidismo (Basedow) sia in altre malattie (malaria cronica). Però il reperto ematologico assume un valore spiccato quando esso sia modificato dalla somministrazione di tiroidina. Negli stati di ipotiroidismo la cura opoterapica riporta il quadro ematologico alla norma, mentre questa non fa che renderne più spiccate le modificazioni nell'ipertiroidismo ed è senza influenza nelle altre malattie.

Lo studio degli organi ematopoietici negli animali tiroidectomizzati avrebbe dimostrato una ipoginesia delle cellule formatrici dei globuli rossi e dei polinucleati neutrofili e talvolta una metaplasia linfoide del midollo delle ossa. D'altro canto l'osservazione delle modificazioni del sangue nei cani in seguito a somministrazione di tiroidina ha portato alla constatazione di un accumulo di cellule neutrofili nel sangue del fegato, e Bertelli e Falta pensano che la tiroidina influenzi quindi la ripartizione di queste cellule nell'albero circolatorio.

Non si può da osservazioni compiute sugli animali trarre la conclusione che fenomeni corrispondentemente uguali si verifichino nell'uomo, però si può supporre che le cause determinanti le modificazioni del quadro ematologico nel mixedema siano di ordine diverso da quelle che provocano modificazioni analoghe nel morbo di Basedow e non già che l'alterazione del reperto ematico possa dipendere da una particolare e abnorme costituzione dell'ormone tiroideo legata ad uno stato di disfunzione ora seguito da fenomeni di *deficit*, ora di eccesso di funzione tiroidea.

E a conferma di questo sta l'osservazione dell'influenza della somministrazione di tiroidina.

Nel nostro caso, mentre il numero delle emazie e la quantità della emoglobina di poco si allontanavano dalle cifre normali, la formula leucocitaria dimostrava una netta mononucleosi, con aumento dei linfociti e specialmente dei monociti. Faceva difetto l'eosinofilia. La somministrazione di tiroidina mo-

dificò rapidamente il quadro ematologico riportando la percentuale dei leucociti entro i limiti normali.

Questi sintomi che abbiamo rapidamente preso in esame, bene si accordano quindi con l'ipotesi di una insufficiente funzione della ghiandola tiroide e rispondono a quella sindrome clinica nota colla denominazione di mixedema.

L'esame dell'infermo però faceva constatare alcuni sintomi che non si è soliti riscontrare nella ipofunzione tiroidea. Essi sono: l'aumento di grasso in alcune parti del corpo e specialmente ai polpacci, e alcune chiazze di colorito bruno sparse variamente sulla superficie del corpo. Nel mixedema si può talora osservare un aumento del grasso del sottocutaneo, ma tale evenienza è assai rara; così come raro è il riscontro di pigmentazioni particolari della cute, tanto che tali fenomeni anzichè essere posti in rapporto con una deficienza tiroidea, sono per lo più interpretati come dipendenti da disfunzione dell'ipofisi e delle surrenali.

Negli stati di ipofunzione ipofisaria esistono sintomi di alterazioni trofiche della cute e degli annessi, di rallentamento del ricambio e di ipoeccitabilità del sistema nervoso che spiccatamente assomigliano a quanto si rileva nell'ipotiroidismo. La presenza di rilevanti accumuli di grasso, associata a tutti gli altri sintomi già presi in esame non potrebbe forse accordarsi piuttosto con l'ipotesi che nel caso riferito si tratti di insufficienza ipofisaria? Non credo, perchè se è vero che negli stati di ipofunzione ipofisaria e tiroidea esistono sintomi comuni che alle volte rendono assai difficile la diagnosi differenziale, è pur vero che vi sono segni proprî dell'uno o dell'altro quadro morboso. Così nella insufficienza ipofisaria è più spiccata l'azione inibitrice sullo sviluppo e sulla funzione genitale, e la tendenza alla iperlipogenesi, mentre nella insufficienza tiroidea dominano i disturbi della psiche e l'infiltrazione mixedematosa. Nel caso riferito, la mancanza di disturbi dello sviluppo e di modificazioni della funzione sessuale stanno contro una ipofunzione ipofisaria, mentre la diffusa e spiccata infiltrazione mixedematosa e i disturbi psichici parlano piuttosto in favore di una sindrome di ipotiroidismo. Non è possibile considerare tiroide ed ipofisi come due organi completamente indipendenti l'uno dall'altro, chè le ripercussioni che l'alterata attività della tiroide determina sulla funzionalità dell'ipofisi, e le modificazioni anatomiche riscontrate nella ipofisi nei casi di mixedema, dimostrano le correlazioni funzionali ed anatomiche intercedenti tra le due ghiandole. Anche nel quadro morboso proprio della insufficienza tiroidea possono comparire sintomi che parlino per una alterata funzione dell'ipofisi, così come nel caso riferito è verosimile che l'aumento abnorme del connettivo sottocutaneo e del grasso alle gambe dipenda da ipofunzione ipofisaria insorta secondariamente per la ripercussione che la deficiente attività della tiroide ha determinato sull'ipofisi; facendo difetto quei sintomi che per la loro prevalenza parlerebbero per una alterazione primitiva dell'ipofisi.

Resta ora a discutere dell' altro sintomo presentato dall' infermo, la pigmentazione bruna notata sul dorso delle mani e dei piedi, al collo, ai fianchi e alle regioni anteriori dell'addome. Tali macchie brunastre non erano state

rilevate dall'infermo e poichè egli aveva già portata la sua attenzione sul colorito bruno assunto dalle unghie, si può arguire che tali pigmentazioni o fossero comparse solo negli ultimi periodi della malattia, prima dell'ingresso dell'infermo in clinica, oppure solo più tardi avessero assunto l'intensità rilevata all'esame obiettivo.

Facilmente si poteva escludere che tali pigmentazioni fossero dovute a particolari sostanze chimiche usate, poichè nulla risultava in proposito dall'anamnesi; era più ovvio quindi supporre che tale sintomo potesse rientrare nel quadro morboso presentato dall'infermo. Nel mixedema sono state riscontrate e descritte pigmentazioni brune della cute irregolarmente disposte, però esse rappresentano una evenienza assai rara.

È noto come esse molto più di frequente si riscontrino in casi di insufficienza delle capsule surrenali. Esistevano nel nostro infermo alcuni dei sintomi di ipofunzione del sistema cromaffine? I segni principali della ipofunzione dell'apparato surrenale sono l'astenia e l'adinamia spiccate, il dimagramento e le pigmentazioni cutanee localizzate alle parti scoperte, sulle zone soggette a confricazioni sulle areole mammarie e sulle mucose, l'ipotensione vasale, le diarree. Di tutti questi sintomi solo presenti erano l'astenia e le pigmentazioni che se in parte si trovavano nelle sedi di predilezione del morbo di Addison, mancavano peraltro e alle areole mammarie e sulle mucose (solo piccole macchie brune esistevano sui prolabi). Anche l'ipotensione vasale faceva difetto, variando la pressione arteriosa entro limiti normali. L'esame della eccitabilità del sistema simpatico all'iniezione di adrenalina dava risultati che deponevano per una certa diminuzione della eccitabilità di tale parte del sistema nervoso, essendosi constatata soltanto in seguito all'iniezione di due milligrammi di adrenalina, la comparsa di una debole glicosuria, di uno spiccato senso di caldo e di una discreta produzione di sudore.

L'iniezione di un centigrammo di piolcarpina fu seguita da abbondante scialorrea ma non da sudorazione. La diminuita eccitabilità del sistema simpatico è sintomo quasi costante nell'ipofunzione tiroidea; e nell'iposurrenalismo si accompagna ai sintomi sopra citati. Nel caso riferito quindi le particolari pigmentazioni della cute insieme con lo stato di ipoeccitabilità del simpatico, possono essere interpretati come strettamente legati allo stato di ipotiroidismo pensando che la deficiente funzione tiroidea abbia avuto una parziale ripercussione sulla attività delle capsule surrenali.

***

L'esame dei sintomi subiettivi ed obiettivi presentati dal malato ha portato alla conclusione diagnostica di mixedema con sindrome di insufficienza ipofisaria e surrenale. E invero se presenti e in maniera spiccata erano i segni del mixedema, quali le modificazioni particolari della cute e degli annessi, il torpore psichico, la debolezza generale, il rallentamento delle funzioni organiche e la diminuita eccitabilità del sistema nervoso, non mancavano segni che dimostrassero la compartecipazione di altre parti del sistema endocrino, come l'aumento del grasso in punti localizzati e le pigmentazioni.

L'associazione di disturbi dovuti alla deficiente funzione di una ghiandola endocrina, ad altri dipendenti da modificata attività di altre ghiandole è tutt'altro che rara.

Le osservazioni cliniche dei quadri morbosi dovuti a malattie del sistema ormonopoietico dimostrano come frequenti siano i casi di un contemporaneo disturbo nella funzione di più ghiandole endocrine, e l'osservazione clinica è suffragata dalle osservazioni anatomo-patologiche. L'evoluzione che il concetto clinico ha subito dalle prime descrizioni di malattie legate alla deficienza o mancanza, e alla iperfunzione di una ghiandola endocrina, ha portato alla creazione di numerose suddivisioni, nelle quali più non si fa cenno della malattia di una sola ghiandola, ma di sindrome uniglandulare con lesione pluriglandolare e di sindromi pluriglandolari (Claude e Gougerot). E persino vi è chi afferma che l'insufficienza di una sola ghiandola endocrina rappresenta una evenienza tanto rara da poter essere considerata come una creazione artificiale (Grasset). Contro tale concezione della scuola francese si eleva il Falta, il quale afferma che devesi nettamente distinguere «fra insufficienza pluriglandulare e rispettivamente sindromi pluriglandulari da un lato, e tra malattie multiple delle ghiandole sanguigne dall'altro». Ed il Falta aggiunge che le sindromi pluriglandulari non dimostrano la presenza di una malattia multipla delle ghiandole sanguigne. Tanto nelle malattie da ipofunzione quanto in quelle da iperfunzione di una ghiandola endocrina esistono sintomi che dimostrano la modificata attività di altre ghiandole; ciò rientra nel quadro di quella definita entità morbosa, ed attesta quelle correlazioni anatomiche e fisiologiche che l'embriologia e la fisiologia hanno dimostrato esistere fra le diverse parti del sistema ormonopoietico. D'altra parte le osservazioni anatomo-patologiche di lesioni particolari incontrate in una ghiandola sanguigna, in casi di malattia di un'altra di esse, mentre il quadro clinico non parlava per una forma di malattia multipla delle ghiandole sanguigne, starebbero a dimostrare che la malattia di una ghiandola endocrina può essere accompagnata non soltanto da disordini funzionali, ma anche da lesioni di un'altra ghiandola. Ed allora i sintomi della perturbata attività della seconda sono veramente l'espressione dell'influenza funzionale della malattia della prima, o non piuttosto la manifestazione sintomatica delle lesioni anatomiche in essa riscontrate?

Solo numerose osservazioni cliniche completate dai corrispondenti reperti anatomo-patologici indicheranno quale sia il valore che si debba attribuire ai vari sintomi, quando essi siano l'esponente di un puro disturbo funzionale secondario, e quando invece rappresentino la conseguenza di una alterazione anatomica pluriglandulare. Nello stato attuale delle nostre conoscenze io credo che, astrazione fatta dai casi di sclerosi multipla delle ghiandole sanguigne si debbano conservare ben distinti i quadri morbosi legati alla ipo- o iperfunzione di una ghiandola sanguigna, e che spesso nelle sindromi pluriglandulari si possa ancora parlare di malattia uniglandulare, specie quando il gruppo di sintomi propri della ipofunzione di una ghiandola predomina sui segni di alterata funzione delle altre. Questi ultimi possono essere l'espressione di un disturbo funzionale secondario.

Così nel caso riportato il complesso dei sintomi di ipofunzione tiroidea si presentava con caratteri netti e spiccati; la sindrome di mixedema era completa. Ad essa si aggiungevano i segni di una ipofunzione ipofisaria e surrenale. La patologia delle ghiandole sanguigne dimostra come nella insufficienza tiroidea ed in quella ipofisaria vi sia un gruppo di sintomi comuni; ma anche come nell'un caso e nell'altro esistono sintomi particolari che permettono di differenziare l'ipofunzione dell'una dall'ipofunzione dell'altra ghiandola. Così pure se esistono sintomi comuni ad insufficienza tiroidea e surrenale; è però possibile distinguere l'un quadro dall'altro. Tale comunanza di sintomi dimostra il legame funzionale esistente fra le tre ghiandole; onde la possibilità che nella malattia dell'una di esse compaiano segni di perturbata attività delle altre. E ancora l'anatomia patologica ha osservato come in casi di mixedema spesso si noti alterazione dell'ipofisi — che può apparire ingrossata come nei casi di Boyce e Beadle; di Ponfik; ingrossata e con degenerazione colloide (Arikosoff); con degenerazione sclerotica (Ponfik) o cistica (Sainton e Rathery). Alle volte la lesione dell'ipofisi si accompagna a modificazioni della sella turcica, alle volte questa appare radiologicamente, e all'autopsia, normale. Così pure in casi di mixedema Sainton e Rathery hanno riscontrato un'atrofia delle capsule surrenali, e Urghart degenerazione grassa di esse. Al legame funzionale dimostrato dall'esistenza di un gruppo di sintomi comuni sia all'ipofunzione tiroidea che ipofisaria e surrenale, si aggiunge così un legame anatomo-patologico. Ma, e giova ripeterlo, all'infuori dei casi di sclerosi multiple delle ghiandole sanguigne esistono nelle malattie delle ghiandole sanguigne quei segni che permettono di individualizzare il caso clinico, riconoscendo nel quadro morboso, alle volte assai complesso, la ghiandola che più profondamente ebbe modificata la sua funzione. E se talora la complessità dei sintomi non permette con sufficiente chiarezza di affermare un giudizio diagnostico, può il criterio *ex iuvantibus* fornire elemento di non poco valore. A tale proposito Falta emette la seguente regola diagnostica: « Se in un caso con sintomi mixedematosi, questi reagiscono poco o nulla alla cura tiroidea, ed eventualmente si nota l'abbassamento del livello della tolleranza per la tiroidina, si deve ritenere che esista l'insufficienza dell'ipofisi ghiandolare ». Nel nostro infermo tale fu l'andamento della malattia in seguito alla somministrazione di tiroidina.

Pochi giorni dopo l'ingresso in clinica l'infermo venne sottoposto a cura opoterapica di tiroidina, somministrandone da 4 a 10 tabloidi al giorno. Le condizioni generali migliorarono, l'infiltrazione mixedematosa era meno manifesta, immutato era il senso di freddo. Dopo 10 giorni di cura l'esame del sangue diede normale la formola leucocitaria, con scomparsa della mononucleosi. Sospesa la cura, il miglioramento continuò progressivamente; per altro la formula leucocitaria dopo altri 15 giorni dimostrava una netta tendenza alla mononucleosi. Fu di nuovo ripresa la cura di tiroidina (da 4 a 6 tabloidi al giorno) e dopo 2 mesi dall'ingresso in clinica, l'infermo presentava: Connettivo sottocutaneo normale, pigmentazione del collo, del dorso delle mani diminuite di intensità. La circonferenza della gamba al polpaccio era diminuita di 2 cm. a destra e di 1 cm. a sinistra. Sul cuoio capelluto cominciavano a spuntare dei capelli raggruppati a chiazze, lasciando delle zone alopeciche nella regione occipitale.

Dopo 8 giorni di riposo fu ripresa la cura di tiroidina, che l'ammalato sopportava senza alcun disturbo anche a dosi alte (10 tabloidi al giorno). Alla tiroidina si associò l'adrenalina (20 goccie al giorno). Il polso si mantenne intorno agli 80, il sonno nella notte era tranquillo, il senso di freddo notevolmente diminuito. Le forze erano assai migliorate, quantunque l'infermo accusasse sempre senso di debolezza agli arti inferiori. I capelli erano divenuti più fitti e crescevano normalmente. La formula leucocitaria era normale. Il peso del corpo era sceso da kg. 75 a kg. 69.500. Non solo in seguito alla somministrazione di tiroidina si ebbe l'attenuazione dei sintomi propri del mixedema, ma una regressione mostrarono anche quelli che erano stati interpretati come dipendenti da ipofunzione ipofisaria e surrenale. Mentre il mixedema diminuiva di intensità, i capelli ed i peli ricrescevano, il torpore mentale si dileguava, gli elementi morfologici del sangue ritornavano nelle proporzioni normali, e si attenuava il senso persistente di freddo: contemporaneamente si notava una diminuzione nella circonferenza dei polpacci ed impallidivano le pigmentazioni brunastre della cute. Riparato quindi alla deficienza di ormone tiroideo, le altre ghiandole si dimostravano di nuovo sufficienti ai bisogni dell'organismo.

L'elemento *ex iuvantibus* mi pare acquisti in tal caso un valore notevole; chè se i sintomi attribuiti alla ipofunzione ipofisaria e surrenale fossero dipesi da una lesione anatomica delle suddette ghiandole, male si comprenderebbe come tanta influenza potesse avere su di essi la somministrazione di tiroidina.

Il concetto che l'insufficienza ipofisaria e surrenale fossero, nel nostro caso, l'effetto di una ripercussione della diminuita attività tiroidea sulla funzione dell'ipofisi e delle capsule surrenali, trova così la sua cónferma nel risultato terapeutico.

Per quanto riguarda l'eziologia non ritroviamo nell'anamnesi dell'infermo le più frequenti cause riscontrate nei precedenti degli ammalati di mixedema (sifilide, tubercolosi, alcoolismo cronico, traumi al capo, emorragie) o una particolare affezione (tumore) a carico della tiroide che non mostrava modificazioni di volume o di forma. Nè si può dai soli dati della palpazione affermare che essa fosse di grandezza inferiore alla norma.

Mancando quindi qualsiasi elemento eziologico atto a spiegare l'insorgenza della riferita sindrome si può parlare di mixedema spontaneo?

Tali casi rappresentano una evenienza piuttosto rara, e le più recenti osservazioni ed indagini sulle costituzioni e sulla importanza del fattore individuale e costituzionale nello sviluppo di alcune malattie tendono a rendere meno oscuri nella loro origine quei quadri morbosi per i quali sinora non si poteva formulare alcun giudizio eziologico.

Si è cercato così di riconoscere in uno stato costituzionale, congenito, di certe ghiandole endocrine, la ragione di alcune diatesi e temperamenti. E Wiesel ha fissato i limiti dello stato timico-linfatico; Wiesel e Goldstein parlano di diatesi sclerosa primitiva delle ghiandole endocrine, generalizzata o localizzata, e Bauer recentemente accetta il concetto di una predisposizione individuale alle malattie croniche delle ghiandole sanguigne. Claude passando in rassegna le opinioni di vari autori, e le osservazioni cliniche di insufficienza

del sistema endocrino, tendenti a comprovare uno stato di insufficienza pluriglandulare congenita, ritiene che si debba tenere in conto il concetto di una disposizione congenita atta a favorire lo sviluppo di insufficienze pluriglandulari in diversi periodi della vita, sia in seguito alla influenza di cause esterne, sia indipendentemente da qualsiasi elemento eziologico. Claude propone quindi di riunire le sindromi pluriglandulari nei tre gruppi seguenti:

1° Sindromi pluriglandulari dell'adulto, dipendenti da cause esogene manifeste o da cause esogene ignote;

2° Sindromi pluriglandulari della pubertà, sviluppate su un terreno predisposto da debolezza endocrina anteriore;

3° Sindromi pluriglandulari congenite, sviluppatesi o precocemente o tardivamente.

I casi che Krabbe e Curschmann riportano a sostegno dell'ipotesi di una debolezza congenita del sistema endocrino si riferiscono ad individui che sino dalla prima fanciullezza e dalla pubertà avevano mostrato segni di ipofunzione di qualcuna delle ghiandole sanguigne e che solo più tardi ammalarono con chiara sindrome di insufficienza pluriglandulare.

Nel nostro caso nessun segno di disturbi sia nell'infanzia che nella giovinezza che potessero attestare un disordine funzionale di qualche parte dei sistema endocrino, e solo a 33 anni l'apparire dei primi sintomi che successivamente aumentando di intensità ed accompagandosi ad altri, diedero luogo allo sviluppo completo della sindrome ipotiroidea con segni di insufficienza pluriglandulare. L'ammettere quindi che possa nel nostro caso trattarsi di un mixedema con sindrome pluriglandulare dell'adulto svilppatasi per cause ignote in un individuo congenitamente predisposto, mi sembra ipotesi troppo arrischiata e non sorretta da elementi anamnestici e semeiologici. Se il quadro morboso appare sufficientemente chiaro nel suo complesso sintomatico, convalidato dalle precedenti osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche e dalle inin un determinato periodo della vita; e dobbiamo attendere che ulteriori osservazioni ed indagini possano allontanare l'oscurità e le incertezze che regnano nella eziologia di non poche effezioni dell'apparato endocrino.

Roma, ottobre 1921.

BIBLIOGRAFIA.

Bauer J. *Die kostitutionelle Disposition zur inneren Krankheiten.* Berlin, 1917.
Bertelli, Falta Scweeger. *Zeitschr. für klin. Med.*, 1911, n. 71.
Ciuffini P. *Il Policlinico,* Sezione Medica, 1906.
Id. *Il Policlinico,* Sezione Medica, 1909.
Claude H. *Comp. Ren. Soc. Biol.*, 1905, n. 59, p. 362.
Id. *L'Encéphale*, 1921, n. 2, p. 93.
Claude et Gougerot. *Gaz. des Hôp.*, 1912, n. 57, p. 849.
Curschmann H. *Zeit. für die gs. Neurol. und Psych.*, 1920, Bd. 59.
Falta W. *Le malattie delle ghiandole sanguigne,* Milano, 1914.
Falta, Newburgh, Nobel. *Zeit. für klin. Med.*, 1911, n. 72.
Gougerot. *Syndromes pluriglandulaires,* Paris, Med , 1911, n. 24.
Krabbe K. *Zeit. für die ges. Neurol. und Psych.*, 1920, Bd. 55.
Pende. *Endocrinologia.*

II.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Palermo
diretto dal prof. Antonio Dionisi

Contributo alla fisio-patologia dell'apparato linfatico ematopoietico con le colorazioni vitali

per il dott. Antonino Ciminata.

Lo scopo che in questo lavoro mi sono proposto è stato quello di studiare il comportamento dell'apparato linfatico ematopoietico in animali sottoposti ad iniezioni con colori vitali, e poi avvelenati con varie sostanze per stabilire la diversità di immagazzinamento delle sostanze coloranti da parte degli elementi di organi sicuramente danneggiati dal veleno e di altri organi sui quali il veleno adoperato non esercitava azione diretta.

Il compito da me assunto è stato quello di studiare l'apparato linfatico ematopoietico, mentre lo studio dei reni e di altri organi era assegnato ad altri compagni di laboratorio.

Il metodo di indagine seguito è stato quello che vari autori (Schmidt, Arnold e Suzuki) hanno adoperato per lo studio della fisio-patologia del rene specialmente e cioè il metodo della colorazione vitale.

La storia della colorazione vitale è più antica di quella delle colorazioni dei tessuti morti; i tatuaggi di cui tutti i popoli adornano il loro corpo, appartengono al dominio di questa colorazione. Nel XVI secolo dopo C. Antonio Miseau, medico di Parigi osservò che la Robbia aveva la proprietà di arrossare le ossa degli animali nutriti con questa pianta; in seguito si applicò questo metodo per lo sviluppo sistematico delle ossa. In questi ultimi tempi varie sostanze sono state adoperate dagli autori per ottenere la colorazione intravitale dei tessuti: bleu di metilene, bruno di bismark, rosso neutro, alizarina.

Aschoff ha usato il litio-carminio già adoperato per lo stesso scopo dalla Scuola francese.

Per addentrarci un poco sulla intima natura del processo della colorazione vitale, dobbiamo porci prima il quesito se effettivamente trattasi di una colorazione degli elementi che costituiscono il protoplasma cellulare, i quali così verrebbero ad essere messi più spiccatamente in rilievo dalla colorazione stessa, ovvero se, la sostanza colorante introdotta in soluzione nel torrente circolatorio, viene assorbita dalle cellule e poi precipitata sotto forma di granuli nell'interno di esse.

Il quesito è discusso ancora dai vari autori e la soluzione di esso, è lontana. Basta accennare alle varie teorie sulla struttura del protoplasma per avere un concetto sulla enorme difficoltà della interpretazione di questo speciale fenomeno che è la colorazione vitale.

Dall'esame delle varie dottrine sulla morfologia del protoplasma cellulare, possiamo concludere che generalmente due sono le sostanze che costituiscono la fine struttura della cellula:

a) una sostanza granulare, i cui granuli possono assumere le più svariate disposizioni e che non sono altro che i Plastosomi per alcuni autori, i Mitocondri per altri, i *granuli veri e propri* per Altmann;

b) una sostanza fondamentale in cui sono incluse queste formazioni.

Nulla si sa di preciso sul modo di penetrazione della sostanza colorante nell'elemento cellulare; sembra che spetti alla diffusione l'ufficio principale; certo si è che i componenti cellulari, secondo le loro varie proprietà, rappresentano mezzi di soluzione di capacità diversa, per le varie sostanze: i granuli potrebbero rappresentare un mezzo squisito di soluzione.

Ehrlich ha espresso l'opinione che sulla superficie della cellula esistono dei pori pei quali passa la sostanza colorante. Se questa oltrepassi i pori, sotto forma di granuli più o meno grossi di colore, che vengono perfettamente disciolti dal protoplasma e assunti dalle formazioni speciali che lo costituiscono (Mitocondri, Condrioniti, Condrioconti) non è ancora bene dimostrato, sebbene Ehrlich tenda ad ammettere che dalla maggiore o minore ampiezza dei pori, dipenda se un tessuto può assumere molta sostanza colorante.

D'altro canto non è dimostrato che la sostanza colorante nell'interno della cellula, rappresenti l'effetto di una precipitazione del colore: difatti alcuni autori ammettono senz'altro che si tratti di una vera soluzione della sostanza colorante nei granuli di Altmann.

Il problema quindi della fisico-chimica della colorazione vitale, rimanendo insoluto, schiude la via ad una illimitata serie di esperienze che, pur guidando lo studioso alla interpretazione di tanti altri quesiti, che si presentano nello studio della patologia, preparano il terreno alla spiegazione della vera essenza della colorazione vitale.

Con questi intendimenti ho voluto studiare il comportamento degli organi linfatico-ematopoietici nelle cosìdette colorazioni vitali e con tale obbiettivo, ho cercato di condurre le esperienze che sono oggetto del presente lavoro.

TECNICA DELLE ESPERIENZE.

Le esperienze furono praticate su 17 conigli e due cavie: in questi animali fu iniettata per un periodo vario di tempo nelle vene e nel sottocutaneo una soluzione di carminio e successivamente furono avvelenati con veleni renali varii, atti a produrre quelle alterazioni acute che avevano servito a Suzuki per lo studio della morfologia renale patologica. Tre degli animali sono morti spontaneamente.

Veniva adoperato carminio in soluzione al 5 %; il mezzo solvente era una soluzione di carbonato di litina essendo il carminio poco solubile nell'acqua semplice. I veleni furono sublimato, arsenico, cantaride, pilocarpina, nitrato di Uranio, acetato d'Uranio. In genere dopo un giorno dall'ultima iniezione di carminio si iniettava il veleno e si aspettava che l'animale morisse.

Le iniezioni endovenose erano praticate nelle vene dell'orecchio. Quando non si poteva più trovare una vena sana, perchè la chiusura dei vasi venosi per trombosi non tardava a giungere, e di calibro discreto per iniettare 5 cmc.

di soluzione di carminio si continuavano le iniezioni per via sottocutanea alla dose di 7 cmc. per iniezione. Queste ultime iniezioni venivano praticate in quasi tutte le regioni del corpo; addome, dorso, coscia, collo, ecc. Le iniezioni venivano praticate ogni giorno od all'intervallo di uno o più giorni. Per incidente dico, che alcuni conigli morirono appena introdotto il liquido nella vena e quindi non poterono essere utilizzati per i nostri studi. Inutile dire che ogni cura era rivolta all'impedimento dell'embolia gassosa. Se fosse questa la cagione della morte o una possibile embolia da granuli di carminio, è difficile stabilire, perchè l'autopsia di questi animali con l'esame accurato di tutti i varii organi nulla di notevole ha fatto rilevare.

Ho studiato istologicamente le ghiandole linfatiche cervicali, inguinali, ascellari, ecc. Tutte queste ghiandole ho chiamate linfatiche periferiche, quantunque il nome non sia veramente proprio, per distinguerle dalle mesenteriche che ho studiato a parte anche microscopicamente. In qualche animale ho studiato pure quelle glandule linfatiche che stanno nel cellulare lasso attorno all'aorta e al peduncolo renale. La milza e il midollo osseo, sono state anche oggetto della mia osservazione istologica.

PROTOCOLLO DELLE ESPERIENZE.

Coniglio I, peso gr. 1370. — Furono praticate complessivamente 7 iniezioni endovenose in una vena del lobulo dell'orecchio. Le iniezioni furono praticate ogni quattro giorni. L'animale è stato in vita 32 giorni mostrando uno stato di salute relativamente buono; indi è morto spontaneamente.

L'autopsia eseguita qualche ora dopo la morte dimostra una tinta rossa della cute, della congiuntiva, dei transudati pleurici e peritoneali, della superficie esterna delle ossa, ecc.

All'esame macroscopico dell'apparato linfatico ematopoietico si osserva che la milza non è aumentata di volume, ma si presenta di colorito rosso vinoso, i follicoli sono bene visibili. Il sistema delle trabecole non è molto evidente. Le glandule linfatiche periferiche non si presentano aumentate di volume, e solamente qualcuna si presenta di colorito rosso. Lo stesso dicasi per le glandule mesenteriche. La superficie esterna delle ossa e quella interna guardante il midollo si presenta di colorito rosso. Nulla all'esame macroscopico del midollo.

Esami microscopici. - Milza. — Dilatazione delle lacune della polpa splenica. Non si rinvengono granuli di carminio nè nelle grosse cellule della polpa, nè nelle cellule del reticolo, nè negli elementi propri del sangue contenuti nella polpa. Solo si trova qualche granulo libero in mezzo alle lacune.

Glandule linfatiche periferiche. — Numerosi granuli si rinvengono nelle glandule che stanno nel tessuto cellulare lasso perirenale e periaortico e precisamente negli elementi del reticolo come anche liberi nei capillari sanguigni.

Glandule mesenteriche. — Cellule globulifere in una certa quantità. Non si rinviene carminio.

Midollo. — Non è possibile riscontrare granuli di carminio negli elementi specifici o connettivali di esso.

Ossa. — Non si riscontra carminio negli osteoblasti, nè nei canalicoli di Havers.

Cavia II. — Prima iniezione endovenosa di 5 cmc. di soluzione di carminio. Poi una seconda iniezione endovenosa con altrettanta dose: indi fu avvelenata con sublimato. Durata dell'esperienza giorni 18.

L'autopsia eseguita subito dopo la morte dimostra una tinta lievemente rossa della cute, della congiuntiva, dei transudati, ecc.

All'esame macroscopico dell'apparato linfatico ematopoietico nulla di notevole appare.

Esame microscopico. - Milza. — Non si rinviene carminio nè nelle lacune, nè negli elementi della polpa e del reticolo, nè negli elementi dei follicoli. Numerose cellule globulifere.

Glandole linfatiche periferiche. — Numerosi granuli di carminio specialmente depositato negli endotelii vasali.

Midollo. — Deposizioni di granuli negli endoteli vasali dei capillari sanguigni e negli elementi del reticolo. Nel lume dei vasi non si contiene pigmento.

Ossa. — Non si rinviene carminio.

Cavia III. — Procedimento analogo al precedente animale, avvelenamento con sublimato alla dose di cg. 2 1/2 in unica iniezione. Durata dell'esperienza giorni 16.

L'autopsia dimostrò le identiche condizioni del precedente animale.

Esame microscopico. - Milza. — Numerose cellule globulifere nelle lacune della polpa. Nessuna traccia di carminio.

Glandule linfatiche. — Nessun elemento contiene carminio.

Midollo. — Qualche granulo negli elementi del reticolo.

Coniglio IV, peso, gr. 1750. — Ebbe praticate tre iniezioni endovenose di 5 cmc. ciascuna, e cinque sottocutanee di 7 cmc. all'intervallo di tre giorni per ciascuna iniezione. Durata delle esperienze: venti giorni; morte per bronco-polmonite-confluente.

All'autopsia si dimostra colorito normale della cute, congiuntiva, ecc.; milza aumentata di volume; di colorito rosso vinoso; glandule linfatiche di volume e colorito normale.

Esame microscopico. - Milza. — Presenta i caratteri di un tumore acuto di milza con dilatazione delle lacune della polpa; rigonfiamento degli elementi e necrosi specie a carico della polpa.

In talune zone omogeanizzazione del reticolo. Non si rinviene traccia di carminio. I follicoli non presentano rigonfiamento degli elementi nè altre alterazioni.

Glandule linfatiche periferiche. — Rigonfiamento degli elementi del reticolo. Non si riscontrano che scarsissimi granuli di carminio negli elementi non alterati.

Glandule linfatiche mesenteriche. — Numerose cellule globulifere. Non si rinviene carminio.

Midollo. — Scarsa quantità di pigmento negli endoteli vasali e negli elementi del reticolo.

Ossa. — La ricerca del carminio è negativa.

Forte eliminazione per i reni: questi all'esame microscopico si trovano carichi di granuli di carminio.

Coniglio V, peso gr. 1660. — Ebbe praticate 4 iniezioni sottocutanee di 5 cmc. ciascuna a giorni alterni. Avvelenato con arsenico cg. 3 somministrato in due giorni per iniezioni. Durata dell'esperienza, giorni 9.

L'autopsia eseguita dopo poche ore dalla morte ci dimostra una tinta poco rossa della cute, congiuntiva, ecc.

L'esame macroscopico dell'apparato linfatico ematopoietico nulla di notevole ci palesa, tranne che un colorito roseo di alcune glandule.

Esame microscopico. - Milza. — Scarsi granuli di carminio riuniti in massoline in alcuni elementi del reticolo. I seni della polpa sono ripieni di sangue. Qualche granulo nel lume dei vasi.

Glandule linfatiche periferiche. — Gli elementi del reticolo sono carichi di granuli di carminio come pure gli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici.

Glandule mesenteriche. — Notevole quantità di carminio, specialmente negli elementi del reticolo.

Midollo. — Si rinviene il carminio sotto forma di finissimi granuli riuniti in accumuli liberi nelle lacune vasali, negli endoteli dei vasi e negli elementi del reticolo, i quali sono i principali depositari di carminio.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio VI, peso gr. 1450. — Furono praticate complessivamente tre iniezioni endovenose di 5 cmc. ciascuna all'intervallo di tre giorni per iniezione. Avvelenamento con 18 cg. di arsenico iniettato in varie riprese; durata dell'esperienza: 11 giorni.

L'autopsia dimostra un colorito quasi normale della cute della congiuntiva, ecc. Nulla di notevole all'esame macroscopico degli organi linfatico-ematopoietici.

Esame microscopico. - Milza. — Non si rinvengono granuli di carminio con la più accurata osservazione.

Glandule linfatiche periferiche. — Pochi granuli negli elementi del reticolo. Nelle glandule che sono nel cellulare lasso che circonda l'aorta e il peduncolo renale si nota che gli elementi del reticolo sono carichi di numerosi granuli.

Glandule mesenteriche. — Reperto negativo riguardo al carminio.

Midollo. — Reperto negativo. Numerose cellule globulifere.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio VII, peso gr. 1150. — Furono praticate in complesso 2 iniezioni endovenose e 4 sottocute: a giorni alterni. Avvelenato con Pilocarpina; 10 cg. in unica iniezione. Durata delle esperienze: giorni 13.

L'autopsia fu eseguita come al solito poche ore dopo la morte dell'animale. Di colorito roseo si presenta la cute, la congiuntiva, il liquido peritoneale, pleurico, l'orina, la superficie esterna delle ossa, ecc. Le glandule linfatiche si presentavano anche di colorito rosso.

Esame microscopico. - Milza. — Granuli di carminio negli endoteli delle lacune vasali e negli elementi del reticolo. Numerose cellule globulifere nelle quali si rinviene anche carminio i cui granuli si trovano nelle parti più vicine al nucleo.

Glandule linfatiche periferiche. — Gli elementi del reticolo si presentano sopraripieni di carminio, così gli endoteli dei seni linfatici. Gli elementi si presentano, mi si consenta il paragone, come le cellule lebrose ripiene di bacilli.

Glandule mesenteriche. — Discreta quantità negli elementi del reticolo.

Midollo. — Abbondante quantità negli elementi del reticolo e negli endoteli dei capillari i quali pare che abbiano un potere immagazzinatore abbastanza considerevole. Nessuno degli elementi specifici del midollo (leucociti, mielociti, megacariociti), si presenta con granuli di carminio.

Coniglio VIII, peso gr. 1250. — Ebbe praticate due iniezioni endovenose e sei sottocutanee, tutte all'intervallo di un giorno. Morì spontaneamente. Durata dell'esperienza giorni 10.

L'autopsia dimostra il solito colorito roseo della cute, della congiuntiva, ecc. Glandule linfatiche uniformemente colorate in rosa.

Esame microscopico. - Milza. — Nessun elemento cellulare contiene pigmento; nè il reticolo, nè la polpa. Si riscontrano solamente granuli disposti in massoline della grandezza di un elemento rotondo del sangue nelle lacune della polpa splenica.

Glandule linfatiche periferiche. — Notevole quantità di carminio negli elementi del reticolo.

Glandule mesenteriche. — Scarsi granuli negli elementi del reticolo e negli endoteli vasali.

Midollo. — Discreta quantità di carminio depositato specialmente negli elementi del reticolo i quali sono completamente ripieni di granuli, sì che risultano bene messe in evidenza le fine propagini delle cellule. Depositi di carminio sono anche negli endoteli vasali e negli elementi periteliali.

Ossa. — Reperto negativo sia negli osteoblasti che nelle lacune di Havers.

Coniglio IX, peso gr. 1300. — Ebbe fatte 2 iniezioni endovenose e 4 sottocute, all'intervallo di 2 o un giorno. Avvelenamento con Nitrato d'Uranio (5 cg. 2 volte). Durata dell'esperienza: 13 giorni.

L'autopsia dimostra che la cute, congiuntiva, ecc., sono discretamente colorati in rosso.

Le glandule linfatiche non appaiono colorate in rosso.

Esame microscopico. - Milza. — Alcuni elementi leucocitarii a nucleo polimorfo contengono qualche granulo di pigmento, anche qualche grossa cellula splenica contiene granuli di carminio. Gli elementi del reticolo sono carichi di carminio.

Glandule mesenteriche. — Abbondanti granuli si rinvengono negli elementi del reticolo. Alcuni di essi assumono pigmento ematico e non carminio. Altri assumono l'uno e l'altro pigmento. Anche gli endotelii dei seni linfatici sono carichi di granuli di carminio. Sono privi gli endoteli dei capillari sanguigni.

Glandule linfatiche periferiche. — Idem come le precedenti.

Midollo. — Scarsi granuli negli elementi del reticolo.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio X, peso gr. 1110. — Ebbe praticate due iniezioni endovenose e 4 sottocute all'intervallo di 2 o un giorno. Avvelenamento con candaridina millgr. uno e mezzo in 3 iniezioni. Durata dell'esperienza: giorni 16.

L'autopsia dimostra una intensa colorazione rossa della cute, congiuntiva; liquido pleurico, peritoneale, orina, ecc. Il fegato si presenta cosparso di noduli biancastri di diversa grandezza da un grano di miglio ad un cece, sollevati sulla superficie esterna. Alla sezione dell'organo alcuni noduli presentano un centro costituito da una poltiglia puriforme che esaminata microscopicamente risultava formata da un accumulo di coccidii.

Esame microscopico. - Milza. — Pochissimi granuli nelle lacune della polpa in mezzo agli elementi sanguigni.

Glandule linfatiche periferiche. — Nella capsula si rinvengono striscie di carminio che infiltrano le fissure del tessuto. Nel seno sottocapsulare si rinviene carminio in grossi granuli.

Notevole quantità se ne riscontra anche negli elementi del reticolo e negli endoteli dei vasi sanguigni.

Glandule mesenteriche. — Scarsi granuli negli elementi del reticolo, endoteli, ecc.

Midollo osseo. — Sono ripieni gli endoteli dei vasi capillari e gli elementi del reticolo. Non è possibile con la più accurata osservazione rinvenire carminio negli elementi specifici funzionali del midollo.

Coniglio XI, peso gr. 800. — Ebbe praticate 2 iniezioni endovenose e 7 sottocutanee eseguite giornalmente. Avvelenamento con sublimato (2 cg. in unica iniezione). Durata della esperienza: giorni 10.

L'autopsia dimostra come il precedente, ecc.

Esame microscopico. - Milza. — Notevole quantità nelle lacune della polpa, dove è riunito in massoline e negli endoteli dei seni. Considerevole ispessimento delle trabecole connettivali, e degli elementi del reticolo in cui si vede qualche scarso granulo di carminio. I follicoli sono sempre privi di carminio.

Glandule mesenteriche. — Carminio negli elementi del reticolo, negli endoteli vasali, ecc.

Glandule linfatiche periferiche. — Idem come le precedenti.

Midollo. — Carminio negli elementi del reticolo e negli endoteli vasali.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XII, peso gr. 1200. — Ebbe praticate 2 iniezioni endovenose e 7 sottocutanee, eseguite quasi giornalmente. Avvelenamento con Acetato Uranio (2 cg. in unica iniezione). Durata della esperienza: 11 giorni.

All'autopsia eseguita sempre poche ore dopo la morte, l'esame macroscopico dei varii organi nulla di notevole — rileva — eccetto il solito colorito rosso della cute, congiuntiva, ecc., ecc.

Esame microscopico. - *Milza.* — Pochissimi granuli di carminio accumulato in massoline nelle lacune della polpa. Qualche raro granulo negli elementi del reticolo e della polpa.

Glandule periferiche. — Gli elementi del reticolo sono ripieni di granuli di carminio che si trova anche nei seni linfatici, negli spazi linfatici perivasali, specie della capsula.

Glandule mesenteriche. — Idem come le periferiche.

Midollo. — Il carminio è accumulato in gran quantità negli elementi del reticolo; negli endoteli dei vasi capillari. Mai è possibile riscontrarlo nelle cellule specifiche del midollo (leucociti, megacariociti, ecc.).

Ossa. — Reperto negativo con tutte le ricerche possibili.

Coniglio XIII, peso gr. 1300. — Ebbe praticate 2 iniezioni endovenose e 7 sottocute, eseguendo quasi una iniezione al giorno. Avvelenato con arsenico (cg. 3 in una iniezione). Durata dell'esperienza: 12 giorni.

All'autopsia l'esame macroscopico dei varii organi dimostra come il precedente, ecc.

Esame microscopico. - *Milza.* — Non si rinviene carminio nè negli elementi propri della polpa, nè accumulato nelle lacune.

Glandule linfatiche periferiche. — Sono ricchissimi di granuli di carminio gli elementi del reticolo, endoteli vasali, spazi linfatici.

Glandule mesenteriche. — Contengono anch'esse abbondante quantità di carminio negli elementi del reticolo, endoteli vasali ed endoteli degli spazi linfatici.

Midollo. — Abbondante il reperto di carminio contenuto nei soliti elementi.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XIV, peso gr. 1300. — Ebbe eseguite 2 iniezioni endovenose e 4 sottocute praticate a giorni alterni. Avvelenato con Acetato Uranio; cg. 5 in due iniezioni. Durata dell'esperienza: giorni 14.

L'autopsia nulla ci fa rilevare di notevole tranne che il solito colorito rosso della cute, della congiuntiva, ecc.

Esame microscopico. - *Milza.* — Qualche raro granulo contenuto nelle lacune della polpa.

Glandule linfatiche periferiche. — Grande quantità di carminio distribuito sempre negli stessi elementi. Nei vasi sanguigni si riscontra in grosse masse.

Midollo. — Grande quantità di carminio contenuto sempre negli elementi del reticolo, endoteli dei vasi e mai nelle cellule specifiche funzionanti del midollo.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XV, peso gr. 1300. — Ebbe praticate 7 iniezioni endovenose e 16 sottocute eseguite giornalmente e alcune a giorni alterni. Durata dell'esperienza: giorni 34. Avvelenamento con arsenico (cg. 3 in unica iniezione).

L'autopsia eseguita, come al solito, poche ore dopo la morte fa rilevare come il precedente, ecc., ecc.

Esame microscopico. - *Milza.* — Il reperto dei granuli di carminio è quasi negativo.

Glandule linfatiche periferiche. — Sono ricchissimi di carminio specialmente gli elementi del reticolo e gli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici.

Glandule mesenteriche. — Lo stesso come le periferiche.

Midollo. — Abbondante quantità di carminio negli elementi del reticolo, endoteli, ecc.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XVI, peso gr. 1900. — Ebbe praticate 2 iniezioni endovenose e 7 sottocute eseguite in parte giornalmente, in parte a giorni alterni. Avvelenamento con Nitrato d'Uranio (cg. 4 in due volte). Durata dell'esperienza: giorni 15.

L'autopsia fa rilevare come il precedente, ecc.

Esame microscopico. - Milza. — Non si rinviene pigmento in alcun elemento. Qualche granulo nelle lacune della polpa.

Glandule linfatiche periferiche. — Grande quantità di carminio depositato nei soliti elementi.

Glandule mesentriche. — Pochi granuli negli endoteli vasali.

Midollo. — Alcuni elementi del reticolo sono ripieni completamente di granuli di carminio formanti massoline.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XVII, peso gr. 1160. — Ebbe praticate 6 iniezioni endovenose e 13 sottocute alcune giornalmente, altre a giorni alterni. Avvelenato con arsenico (cg. 3 in una volta). Durata dell'esperienza: giorni 33.

L'autopsia dimostra le stesse caratteristiche dei precedenti animali.

Esame microscopico. - Milza. — Pochi granuli nelle lacune della polpa.

Glandule linfatiche periferiche. — Notevole quantità negli elementi del reticolo e negli endoteli degli spazi linfatici.

Glandule mesenteriche. — Non si rinviene carminio.

Midollo. — Carminio depositato nei soliti elementi e mai nelle cellule funzionanti specifiche.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XVIII, peso gr. 1470. — Ebbe praticate 7 iniezioni endovenose e 16 sottocute, eseguite ad intervalli varii di tempo. Avvelenato con Cantaride (millg. 3 in due iniezioni). Durata dell'esperienza: 95 giorni.

All'autopsia l'esame microscopico dei varii organi e tessuti nulla di notevole fece rilevare eccetto che una tinta intensamente rossa della cute, congiuntiva, ecc.

Esame microscopico. - Milza. — Scarsa quantità di carminio contenuta nelle lacune della polpa e negli elementi del reticolo.

Glandule linfatiche periferiche. — Abbondante reperto negli elementi del reticolo, endoteli vasali, spazi linfatici.

Glandule linfatiche mesenteriche. — Più scarso il reperto del carminio.

Midollo. — Abbondante quantità di carminio contenuto negli elementi del reticolo e negli endoteli.

Ossa. — Reperto negativo.

Coniglio XIX, peso gr. 1650. — Ebbe praticate 7 iniezioni endovenose e 16 sottocute eseguite ad intervalli varii di tempo fra le iniezioni. Avvelenato con sublimato (30 cg. in 4 volte). Durata delle esperienze: 95 giorni.

All'autopsia l'esame macroscopico dei varii organi e tessuti fa rilevare nulla di notevole eccetto, come sopra, una tinta rosea della cute, ecc.

Esame microscopico. - Milza. — Pochi granuli nelle lacune della polpa.

Glandule linfatiche periferiche. — Abbondante reperto di carminio nei soliti elementi.

Glandule mesenteriche. — Idem come nelle precedenti.

Midollo. — Grande quantità di carminio negli elementi del reticolo e negli endoteli vasali. Mai nei leucociti, mielociti megacariociti.

Ossa. — Reperto negativo.

RIASSUNTO DELLE ESPERIENZE.

Possiamo riunire le esperienze su descritte nei seguenti gruppi:

a) Quattro animali iniettati con soluzione di carminio per via endovenosa;

b) Un animale iniettato solamente per via sottocutanea;

c) 14 animali iniettati per via endovenosa e sottocutanea.

Differenze veramente degne di nota fra i risultati delle esperienze ese-

guite sugli animali dei cennati gruppi non se ne hanno in modo che si può in generale stabilire quanto segue:

a L'esame macroscopico dell'apparato linfatico ematopoietico nulla di notevole fa rilevare eccetto la colorazione più o meno rosea delle grandule linfatiche;

b) l'esame istologico dei singoli organi dimostra:

1. *Milza*. — Il carminio si trova di rado e quando c'è si dimostra nelle cellule del reticolo, qualche volta nelle cellule della polpa, e talora accumulato in massoline nelle lacune della polpa stessa; non è stato mai riscontrato nei leucociti.

2. *Glandule linfatiche periferiche e mesenteriche*. — Il carminio si trova esclusivamente negli elementi del reticolo, endoteli dei vasi sanguigni, endoteli dei seni linfatici, qualche volta nel peritelio.

3. *Midollo osseo*. — Il carminio si trova quasi costantemente negli elementi del reticolo, negli endoteli dei vasi sanguigni, nel peritelio. Una sola volta ho visto un megacariocito contenente granuli di carminio disposti attorno al nucleo: ciò non costituisce la regola e quindi possiamo dire che nessuno degli elementi funzionali del midollo (megacariociti, leucociti, mielociti, ecc.), assume il carminio.

4. *Ossa*. — Non si riscontra mai carminio nè negli osteoblasti, nè nei canalicoli di Havers.

Come ho accennato in principio, io son partito dal metodo della colorazione vitale per studiare il comportamento del sistema linfatico ematopoietico in rapporto alle sostanze coloranti introdotte nella colorazione e, poichè il materiale doveva servire anche ad altri compagni di laboratorio per lo studio delle alterazioni patologiche dei reni, in rapporto alla colorazione vitale, siamo stati costretti ad uccidere con vari veleni gli animali che altrimenti per il mio esclusivo còmpito avrebbero dovuto essere sacrificati diversamente.

Ora dall'insieme dei dati di fatto che abbiamo minutamente analizzato nello studio dei vari preparati istologici del sistema linfatico emapoietico, *si può dedurre che sono gli elementi connettivali e specialmente le cellule del reticolo, gli endoteli di vasi sanguigni linfatici, il peritelio, che contengono il carminio, mentre gli elementi specici degli organi presi in esame, non ne contengono affatto.*

Nel caso nostro possiamo parlare di una vera e propria colorazione vitale? Suzuki nel suo lavoro sulla morfologia della secrezione renale, ci ha voluto dimostrare che nel rene il carminio è assunto dalle speciali formazioni protoplasmatiche delle cellule dei canalicoli renali, sì che il carminio riproduce in talune parti la fine struttura degli elementi cellulari analoga a quella che risulta evidente nei preparati eseguiti col metodo di Altmann (struttura a bastoncelli grossi, fini, a granuli sparsi, a nubecola) quasi che siano gli stessi granuli diAltmann che si colorano con carminio e che dimostrano attività funzionale riferibile anche alla elaborazione e trasformazione del materiale che arriva alla cellula.

Nei preparati da noi esaminati non possiamo dire che sono i granuli di Altmann che assumono il carminio e ne prendono la tinta, poichè non sapremmo capire come questi granuli di Altmann si trovino esclusivamente negli elementi connettivali e mai nelle cellule specifiche dei vari organi presi in esame e che pure sono dotati di alta funzionalità biologica.

Un dato di fatto che dalle nostre esperienze risulta in maniera evidente è che i granuli di carminio non sono fagocitati dalle cellule perchè mai si trovano nei leucociti.

L'interpretazione di questo speciale comportamento dei leucociti rispetto al carminio non è facile: ma una discernita dei vari criteri di probabilità, potrebbe portare alle seguenti ipotesi:

a) La membrana cellulare di alcuni elementi ha proprietà esmotiche tali da fare oltrepassare la soluzione di carminio che poi dentro la cellula precipita e si presenta sotto forma di granuli, mentre altri elementi non hanno queste proprietà osmotiche per le sostanze estranee.

b) La soluzione di carminio nel sangue diminuisce il grado di concentrazione del plasma e quindi il potere fagocitario.

Hamburger dimostrò difatti che varie sostanze immesse in circolazione alterano il potere di fagocitosi aumentandolo alcune, diminuendolo altre. Così, per esempio, una soluzione ipertonica di cloruro di sodio al 0.9 per cento la conserva normale; mentre l'aumento di contenuto di calcio nel sangue, l'iodoformio, il balsamo del Perù, ecc., eccitano la funzione fagocitaria;

c) Finalmente non possiamo scartare l'ipotesi che i granuli di carminio sieno di volume troppo piccolo per stimolare la fagocitosi da parte dei leucociti poli e mono-nucleati i quali facilmente inglobano elementi corpuscolati di volume più grande dei granuli di carminio.

A ciò accenna lo stesso Hamburger nel suo lavoro sulla fisico-chimica della fagocitosi. Egli infatti adoperò per le sue esperienze un pulviscolo di carbone di legno invece del carminio per le ragioni sopraesposte.

Altro fatto degno di importanza è dato dalla distribuzione del carminio nei vari organi linfatico-ematopoietici. *Dalle nostre esperienze risulta che midollo e glandule linfatiche sono i depositari di carminio introdotto nell'organismo per qualsiasi via sanguigna o linfatica. La milza rappresenta un magazzino di minor importanza e talune volte non contiene affatto carminio.*

La ragione di questo speciale comportamento della milza rispetto al carminio, non è facile stabilire, specie se si pensa che per altri pigmenti endogeni, la milza si comporta come il più ricco centro di deposito. Io credo che una notevole importanza bisogna dare alla cosidetta fagocitosi degli elementi mobili, poichè dalle nostre esperienze risulta che nè i mono nucleati, nè i poli nucleati assumono granuli di carminio, mentre, ad esempio, il pigmento malarico e quello ematico è assunto facilmente dagli elementi mobili mono e poli nucleati.

Difatti studiando la sorte che questi pigmenti endogeni vengono a subire nell'organismo osserviamo che:

a) *Pigmento malarico.* — Sono i mononucleati e i polinucleati che lo assumono in massima parte e lo depositano nella milza la quale negli individui

morti per malaria ha un volume notevole e un colorito nerastro. Inoltre pigmento libero si riscontra nelle lacune della polpa, negli elementi del reticolo, negli endoteli vasali, e poi anche nelle fessure del connettivo. Nel midollo delle ossa il pigmento melanotico trovasi accumulato in massima parte nei mononucleati. Nessuna ricerca è stata fatta nelle glandule linfatiche.

b) *Pigmento ematico.* — In seguito a malattie, che hanno indotto una considerevole distruzione di globuli rossi, si trovano spesso depositi di pigmento nella milza, che si presenta modicamente ingrossata e di aspetto rugginoso. Il pigmento, per lo più sotto forma di granuli di media grandezza, bruno-giallastro, si trova specialmente nelle cellule del reticolo, lungo le trabecole. Inoltre numerosi mono-nucleati inglobano il pigmento. In casi di emoglobinemia la milza riceve gran parte della sostanza colorante del sangue divenuta libera per la distruzione dei globuli rossi e viene immagazzinata dai macrofagi come anche dagli elementi del reticolo e degli endoteli vasali.

Vedasi quindi come tutti questi vari pigmenti si depositano massimamente sulla milza, a differenza del carminio che si deposita solo in iscarsa quantità. Una differenza di comportamento si osserva in ciò che i granuli di pigmento endogeno (malaria) sono prima di tutto inglobati dai leucociti i quali subiscono in conseguenza della loro azione fagocitaria delle alterazioni, e sono essi stessi assunti con il loro contenuto dagli elementi che hanno funzione cateretica della milza, mentre il carminio non viene fagocitato dai leucociti.

Ora questa diversità di comportamento può giustificare una diversa funzione della milza rispetto alle due forme di pigmento esogeno ed endogeno?

Non è facile da una semplice constatazione di fatto poter interpretare dati funzionali di organi così importanti come la milza, nè è possibile dare la spiegazione di fenomeni biochimici, tanto complessi quanto oscuri, mediante la conoscenza di fattori estrinseci sottoposti alla nostra osservazione analitica anche più miuziosa; ma, nel campo delle ipotesi a me sembra che non può non essere presa in considerazione per spiegare il comportamento della milza rispetto al carminio l'importanza della fagocitosi, da parte dei mono e polinucleati che nel caso nostro è completamente negativa.

Ora se il pigmento malarico è quello ematico è inglobato dagli elementi mobili e poi lo riscontriamo anche depositato in massima quantità negli elementi fissi della milza; e d'altra parte se il carminio non è mai fagocitato dai leucociti e non lo troviamo che raramente nella milza, con una certa legittimità possiamo pensare che gli elementi (mi si passi l'espressione) a funzione cateretica della milza, dimostrano benissimo la fagocitosi verso i leucociti carichi di pigmento, che non verso i granuli di carminio liberi nel plasma.

CONCLUSIONI.

Da quanto ho esposto credo di poter venire alle seguenti conclusioni:

a) Il carminio introdotto nell'animale sia per via endovenosa come per via sottocutanea, si deposita principalmente nelle glandule linfatiche e nel midollo; in minima parte nella milza che talora non ne contiene affatto. Il

tessuto osseo non contiene carminio nè nelle cellule ossee, nè nei canalicoli di Havers.

b) Il carminio si deposita negli elementi connettivali (elementi del reticolo, endoteli dei vasi sanguigni e linfatici, periteli) e non è mai fagocitato dai microfagi e macrofagi o dalle cellule della polpa splenica, e non si deposita mai nelle cellule specifiche funzionali dei varii organi dell'apparato linfatico ematopoietico.

c) La milza rappresenta un magazzino di minor importanza per il carminio.

d) I varii veleni adoperati non hanno prodotto alterazioni istologiche apprezzabili con i comuni metodi d'indagine nè nel midollo nè nelle ghiandole linfatiche nè nella milza.

BIBLIOGRAFIA.

DIONISI. *Lezioni di anatomia patologica.*
EKLÖF. *Chondriosomenstudien an den Epithel. Und Drüsenzellen des Magen. Darmkanals und den Ösophagus. Drusenzellen bei saugetieren.*
DUESBERG. *Plastosomen «apparato reticolare interno» und Chroè midialapparat.*
SUZUKI. *Zu morphologie der Nieren sekretion unter phisiologischen und patrologischen Bedingungen.*
HAMBURGER. *Physikalisch - Chemische - Untersuchungen ueber Phagozyten.*

III.

III SEZIONE MEDICA E LABORATORIO CHIMICO DELL'OSPEDALE « K. ELISABETH » IN VIENNA,
diretti dal prof. W. FALTA

Influsso della stasi venosa sullo stato fisico-chimico dei globuli sanguigni

per il dott. GIUSEPPE AIELLO. (*)

Per le ricerche chimiche sul sangue, ci si serve in clinica quasi esclusivamente del sangue preso da una vena del braccio, dopo una stasi di parecchi minuti, provocata col laccio elastico.

È quindi interessante di conoscere se, sotto l'influenza della stasi, intervengono variazioni sia nello stato fisico che nella costituzione chimica del sangue, e nella ripartizione dei componenti chimici tra plasma e corpuscoli.

Già da tempo è noto che il sangue in stasi è alquanto più concentrato del sangue non influenzato dalla stasi, e recentemente Morawitz lo ha confermato;

(*) Le conclusioni delle presenti ricerche sono state comunicate al 27° Congresso di Medicina Interna (Napoli, ottobre 1921).

inoltre il numero dei corpuscoli rossi (e talvolta dei bianchi) è alquanto più elevato nel sangue in stasi, come pure è più elevato il contenuto di albumina del siero (Bogendörfer e Nonnenbruch) (1).

Anche il peso specifico del sangue, influenzato dalla stasi, è alquanto aumentato (Nasse) (2).

Finora tutte le ricerche cennate sono state eseguite su uno dei componenti del sangue (venoso o capillare): il siero; ma le vedute più recenti dimostrano che non è sufficiente, nello esaminare le variazioni del contenuto di acqua (e rispettivamente di albumina) del sangue circolante, limitarsi al siero. Infatti in seguito all'attuale intenso studio sulla permeabilità, od impermeabilità, dei corpuscoli sanguigni alle più svariate sostanze chimiche, è stato accertato che anche i corpuscoli partecipano alle oscillazioni del contenuto di acqua del sangue: quindi la sola determinazione della percentuale d'acqua nel siero non può darci il quadro esatto delle variazioni intervenute nel sangue, a causa della stasi (od altri fattori influenti sull'idremia).

Sembra ormai fondata l'ipotesi che esista un fine meccanismo regolatore del contenuto di acqua dei corpuscoli, col compito di tenerne il più possibile costante il valore normale (oscillante tra 65.9 e 67.0 — su 100 cmc. di corpuscoli —; in media 66, sec. M. Richter) (3).

Recenti ricerche di M. Richter-Quittner (3) dimostrano l'influenza di svariate sostanze chimiche (somministrate per via orale, o ipodermica o endovenosa) sul contenuto di acqua dei corpuscoli sanguigni. Dopo somministrazione di sali di potassio, di zucchero, di urea, avviene una diminuzione di concentrazione nel sangue totale, e nel siero, mentre dai corpuscoli si espelle una variabile frazione della quantità di acqua posseduta. Invece la introduzione di sali di sodio, di calcio, di magnesio, mentre apporta egualmente una diluizione (diminuita concentrazione) del sangue totale e del siero, induce ad una assunzione di acqua da parte dei corpuscoli.

Questa proprietà dei corpuscoli di modificare il proprio stato fisico-chimico o gonfiandosi per l'assunzione di acqua (ritornando poi più o meno rapidamente al punto primitivo) o sgonfiandosi con espulsione di acqua, è una diretta conseguenza dello stato colloide dei corpuscoli. Ormai è generalmente accettata la concezione di M. H. Fischer (4) che considera i corpuscoli come un miscuglio emulsivo-colloide di albumina, lecitina e coleterina, con sospensione colloide di emoglobina, ed il plasma come miscuglio colloidale di albumina, colesterina e lecitina. Si riscontrano quindi, sia nel plasma che nei corpuscoli, i fenomeni colloidi: uno dei principali tra questi è il modificare, gonfiandosi o sgonfiandosi, sotto varie influenze, il loro stato fisico-chimico (Quellungzustand degli AA. tedeschi, che si divide in Quellung- « gonfiamento » ed Entquellung- « sgonfiamento »). Nella traduzione italiana, non potendosi adoperare le parole « imbibizione » e « disimbibizione », per la complessità del fenomeno, osmotico, si potrebbe tradurre come sopra, o coi termini di turgore e detumescenza (che saranno adottati pure da M. Ascoli).

Le ricerche che tendono a dimostrare l'influenza di svariati fattori sul chimismo e sullo stato fisico dei corpuscoli, trovano anche un brillante col-

legamento nelle ricerche cliniche e chimiche sul sangue: così Lamy e A. Mayer (5) osservarono, dietro iniezione endovenosa di glucosio, una diluizione del sangue ed espressero l'opinione che l'aumento dell'idremia, colla conseguente diuresi, debba attribuirsi ad una espulsione di acqua (disidratazione?) delle cellule dell'organismo. Bürger ed Hagemann usano appunto lo zucchero contro gli edemi, Magnus (6) ed altri hanno nettamente distinto l'azione degli ioni di Na (idropigena) da quella degli ioni potassici (diuretica).

Era dunque di notevole interesse ricercare, dopo delle influenze chimiche. l'influenza di altri fattori non meno importanti, quali i fisici, sul contenuto di acqua dei corpuscoli e sul volume di essi, e le presenti ricerche tendono a rilevare le variazioni dello stato colloide (aumentata imbibizione, od espulsione di acqua) dei corpuscoli in rapporto:

1° alla stasi venosa provocata (comparativamente con presa di sangue venoso *senza* stasi);

2° al contenuto di CO_2 (anche con ricerche *in vitro,* cioè introduzione sperimentale di detto gas nel sangue);

3° alle differenze tra sangue venoso ed arterioso.

In quanto alla tecnica, mi son servito per la determinazione del residuo secco (da cui si ricava per calcolo il contenuto di acqua) del metodo vagometrico; e per determinare il volume percentuale dei corpuscoli sanguigni del metodo coll'ematocrito di Hedin, tenendo conto delle successive modificazioni ed indicazioni di Hamburger (7) ed Ege (8). Ho eseguito spesso, altresì, determinazioni del punto di congelazione (*d*) coll'apparato di Beckmann, e refrattometriche (refrattom. di Pulfrich-Zeiss) o dell'Azoto totale (sec. Kjeldhal) per la determinazione dell'albumina.

In quanto al sangue, venne prelevato talvolta da animali, per lo più da degenti (della III Sez. Medica) in condizioni pressochè normali, sempre a digiuno, nelle ore del mattino. Vennero evitati i soggetti irritabili, poichè è noto che ogni stato di eccitamento psichico influisce sulla concentrazione del sangue. Dovendo prelevare il sangue venoso *senza stasi,* si è dovuto ricorrere (specie quando le vene non erano grosse nè evidenti) ad una preparazione anatomica per mettere allo scoperto la vena scelta (ordinariamente la mediana del cubito) ed isolarla, applicandovi poi l'ago. Quando si prelevò il sangue *con stasi,* il laccio emostatico venne tenuto in sito, stringendo con media pressione, per 4 minuti, tempo che si avvicina a quello dei comuni prelievi clinici di sangue.

Qualche volta si è ricorso al sangue capillare (dita della mano) dopo un bagno locale di circa 10' (a 45°) che è necessario secondo Näegeli (9) onde evitare variazioni di concentrazione e cause di errore: con una lancetta si riesce a togliere, da varie dita, 3-4 cmc. di sangue, che vengono resi incoagulabili a mezzo di qualche granello di Irudina.

Quando è stato direttamente prelevato sangue arterioso si è adoperato il rapido e sicuro metodo recentemente applicato dal dott. Högler (di questo Ospedale) (10), mettendo allo scoperto la radiale, verso il polso.

Non appena il sangue è fuoruscito dalla vena o dall'arteria, è necessario

immetterlo in una boccettina a grosse pareti, dove sieno delle palline di vetro, ed agitare a lungo, dopo aver ben chiuso il coperchio, perchè lo scuotere in presenza di aria, esercita influenza sulla determinazione del volume dei corpuscoli. È preferibile che la boccetta sia piena, onde evitare anche la formazione di schiuma, che può dare qualche causa di errore nel determinare coll'ematocrito proporzioni tra volume della parte liquida (siero) e dei corpuscoli.

Il sangue, così defibrinato, è pronto per le determinazioni e per la centrifugazione. Il siero che si ottiene centrifugando è solo raramente ed impercettibilmente colorato in rosso (ciò che accenna alla distruzione di globuli rossi), ma se la distruzione è scarsissima (poichè basta la distruzione di pochi globuli per dare una netta colorazione rossa) è trascurabile. Non si ha nemmeno danneggiamento dei leucociti (Ubbels) (11). Approntato così il materiale (sangue totale, e siero), si comincia colla determinazione del volume dei corpuscoli sanguigni (Ematocrito) per le cui particolarità rimandiamo ai trattati (specialmente a quello del Bottazzi: *Chimica Fisica* - Soc. Ed. mil.). In quanto alla determinazione — per pesata — del residuo secco, si procede così: 1-2 cmc. di sangue già defibrinato, e 1-2 cmc. di siero (aspirati con pipetta naturalmente secca) vengono posti separatamente in piccole capsule di vetro (con coperchio separabile) già pesate con precisione (fino ad 1/10 di milligr.), a peso costante, dopo esser state tenute in essiccatore. La differenza tra la pesata a vuoto e quella col sangue o siero ci dà il peso assoluto del liquido. Occorre che nella bilancia l'aria sia perfettamente secca (presenza di Clor. di Calcio), che si pesi rapidamente, e che la presa delle capsule e relativo coperchio, sia fatta con una pinza.

Indi le capsule (col sangue o siero) vengono poste (col coperchio tolto, e posto accanto) in essiccatore ad acido solforico (od a cloruro di calcio se l'essiccatore deve trasportarsi) dove sia possibile formare il vuoto per mezzo di una grossa pompa ad acqua. Dopo poche ore si nota che la parte liquida del sangue (o siero) va scomparendo, e resta il residuo secco. Le capsule, a coperchio chiuso, vengono ripesate almeno dopo 24-36 ore, fino a peso costante. Per ogni determinazione, è opportuno eseguirne contemporaneamente un'altra di controllo, almeno fino a quando si acquisti pratica e precisione. L'essiccamento non deve essere protratto a lungo, poichè vi è il pericolo che dalla putrefazione del materiale organico si sviluppino prodotti gassosi, con evidente causa di errore. I metodi anticamente usati di riscaldamento in termostato a 110° e meglio a 60° (Stiotzing) è stato dimostrato che non sono precisi poichè danno luogo a distruzione e volatizzazione anche di parti componenti del sangue.

Il residuo secco del sangue è dipendente dal volume di elementi corpuscolati, e dal contenuto di albumina e sali; generalmente esso tende a mantenersi costante. Nelle anemie ed idremie da varie influenze la sua cifra è diminuita; è aumentata invece quando il sangue si fa più concentrato. Da ricordare, a questo riguardo, le ricerche del Devoto (1890) (12).

Il contenuto di acqua (calcolato dal res. secco per differenza) del siero è nei normali abbastanza costante, e deve esser sottoposto ad un meccanismo re-

golatore se dopo forti introduzioni di liquidi, si hanno solo lievi oscillazioni (Engel e Scharl-Näegeli) (13).

Il contenuto in acqua dei corpuscoli si ottiene per calcolo, dalle determinazioni d'acqua eseguite nel siero e nel sangue totale e tenendo conto del volume dei corpuscoli (ematocrito). Tale metodo si è dimostrato esattissimo ed è attualmente molto usato dalla scuola di Hamburger, da Ege, ecc.

Nelle tabelle seguenti non si trovano i valori del residuo secco, ma bensì è indicato il contenuto di acqua: è questo infatti che più ci interessa dal punto di vista biologico.

TABELLA I.

Data	Nome	Età	Diagnosi	Esperienze senza stasi				Esperienze con stasi			
				Volume dei C. R.	Sangue totale	Siero	Corpuscoli rossi	Volume dei C. R.	Sangue	Siero	Corpuscoli rossi
8.4.921 . . .	Cane kg. 8			(45.3)	75.13	83.00	*65.51*	(46.2)	73.34	82.82	*61.80*
10.4.921 . . .	Dr. F. M.	32 a.	Normale	(47.9)	78.45	89.80	*66.12*	(49.3)	76.40	88.90	*63.49*
13.4.921 . . .	Franz F.	27 a.	Id.	(40.3)	82.02	90.42	*66.30*	(41.6)	80 05	88.50	*70.00*
18.4.921 . . .	Dr. L	28 a.	Id.	(46.2)	78.10	90.18	*64.00*	(47.1)	77.45	88.79	*66.70*
20.4.921 . . .	Franz R.	28 a.	Id.	(45.0)	80.38	91.61	*66.66*	(46.0)	78.34	90.49	*63.90*
21.4.921 . . .	M. O.	55 a.	Apoplessia	(47.2)	73.84	86.48	*59.50*	(49.4)	70.12	85.12	*54.90*
26.4.921 . . .	Marie S.	45 a.	Avvelenamento (postumi)	(46.4)	75.55	89.59	*59.46*	(47.2)	74.07	90.00	*56.04*
29.4.921 . . .	Fö. Victor	40 a.	Postumi di nefrite	(46.2)	81.52	90.82	*76.57*	(47.6)	80.53	91.65	*68.09*
2.5.921 . . .	Va. Johann	45 a.	Ipertonia	(45.8)	81.57	90.46	*70.40*	(46.4)	80.39	90.14	*69.76*

Le cifre indicano la percentuale in acqua (eccetto per la colonna « Volume dei C. R. »).

Dalla *tabella prima* si deduce:

I) il volume dei corpuscoli aumenta alquanto nella stasi venosa (confermando così quanto aveva osservato Hamburger (14);

II) il contenuto di acqua del sangue totale diminuisce alquanto sotto l'influenza della stasi (confermando così le ricerche del Morawitz (22) ed altri);

III) il contenuto di acqua del siero per lo più diminuisce lievemente o non si riscontrano oscillazioni notevoli;

IV) il contenuto di acqua dei corpuscoli nella maggior parte delle ricerche diminuisce considerevolmente in seguito alla stasi. Solo nelle due ricerche n. *8* e *9* si ha invece un aumento.

Nella maggioranza dei casi si ha quindi che i corpuscoli, sotto l'influenza della stasi, espellono acqua (detumescenza, Entquellung).

Tali risultati dimostrerebbero dunque l'opposto di quanto poteva attendersi dalla conoscenza dei risultati sulla stasi in vitro; è noto infati che nel sangue venoso con stasi si ha una tensione di acido carbonico più elevata che non nel sangue venoso senza stasi, e dalle ricerche di Limbeck, Gürber, Hambürger ed altri (15, 16) è accertato che aumentando sperimentalmente nel sangue la concentrazione in CO_2, si produce nei corpuscoli un aumento del contenuto di acqua (tumescenza, Quellung). Ho eseguito a questo proposito delle ricerche per confermare i risultati degli AA. suddetti, tenendo maggior conto della durata (in minuti) della introduzione, nel sangue, di CO_2 ed accertandomi dello avvenuto aumento nel sangue in CO_2 colla determinazione del punto di congelazione (Δ), che aumenta notevolmente e gradatamente colla durata dell'inalazione sperimentale.

TABELLA II.

Data	Età	Nome	Diagnosi	Sangue totale			Siero		Corpuscoli rossi		
				Volume dei C. R.	H_2O	N	H_2O	N	H_2O	N	
1.6.1921 .	50 a.	N. 73 P.	Obesità	(50.0)	—	3.23	—	1.14	—	5 32	
				(50.0)	—	3.23	—	1.14	—	5.32	
				(52 0)	—	3.10	—	1.10	—	4.96	dopo passaggio di CO_2 per 1'.
				(52.0)	—	3.10	—	1.10	—	4.96	
7.6.1821 .	60 a.	N. 72 P.	Ipertonia	(49.0)	—	3.56	—	1 32	—	5.89	
				(49 0)	—	3.56	—	1.32	—	5.89	
				(54.0)	—	3.24	—	1.22	—	4.95	dopo passaggio di CO_2 per 2'.
				(54.0)	—	3.24	—	1.22	—	4.95	
6.6.1921 .	36 a.	Dr. O.	Anemia	(31.0)	75.27	—	88.08	—	57.8	—	
				(31.0)	76.12	—	88.35	—			
				(35.0)	78.34	—	88.92	—	64.74	—	dopo passaggio di CO_2 per 2'.
				(34.0)	80.02	—	88.96	—			
4.6.1921 .	61 a.	N. 70	Ipertonia	(45.0)	78.58	—	88.06	—	66.76	—	
				(45.0)	78.86	—	88.80	—			
				(49.0)	79.21	—	89.66	—	68.57	—	dopo passaggio di CO_2 per 1'
				(49.0)	79.47	—	89.81	—			
10.6.1921 .	49 a.	N. M.	Id.	(46.0)	80.46	—	—	—	69.76	—	
					80.32	—	90.14	—			
				(46.8)	81.64	—	89.26	—	72.22	—	dopo passaggio di aria espirata (già secca).
					81.07	—	89.14	—			
4.5.1921 .	26 a.	F. S.	Normale	(40.0)	78.56	—	90.74	—	66.30	—	
				(40.0)							
				(44.5)	81.34	—	87.99	—	72.88	—	dopo passaggio di CO_2 per 2'.
				(44.0)							
17.4.1921 .	40 a	W.	Id.	(44.6)	79.84	—	91.56	—	65.77	|	(sangue arterioso).
				(44.0)	79.40	—	91.74	—			
				(46.7)	81 64	—	89.94	—	73.80	—	dopo passaggio di CO_2 per 2 .
				(46.2)	81.70	—	89.07	—			

Per dettagli sul metodo e sull'apparecchio per produrre il CO_2 rimando al trattato dell'Hamburger (*Osmotischer Druck und Ionenlehre*, Bd. 1-2).

I risultati sono rilevabili dalla tabella II ed hanno confermato: l'aumento (in seguito alla stasi sperimentale) del volume dei corpuscoli, l'aumento del contenuto di acqua nel sangue totale (con contemporanea diminuzione di N). Inoltre potei confermare che nel siero il contenuto in acqua rimane eguale o diminuisce. Nei corpuscoli si trova regolarmente un netto aumento del contenuto di acqua (con contemporanea considerevole diminuzione di N).

Dietro l'influsso della inalazione di acido carbonico nel sangue, si riscontra poi una assunzione di acqua da parte dei corpuscoli (aumentata imbibizione (Quellung).

I risultati della mia prima serie di ricerche sulla differenza tra sangue venoso non sottoposto a stasi e sangue venoso con stasi, dimostrano invece in quest'ultimo una netta diminuzione di acqua nei corpuscoli (diminuita imbibizione, Entquellung).

Questa contraddizione di reperto può indicarci che non si è autorizzati a trasportare i risultati delle ricerche *in vitro* (inalazione di CO_2) alle condizioni ben differenti della circolazione in vivo: a conferma di questa mia interpretazione stanno i risultati della terza serie delle mie ricerche (Tab. III: differenze tra sangue venoso ed arterioso) che dimostrano come la ripartizione dell'acqua tra corpuscoli e siero è quasi del tutto eguale nel sangue arterioso e venoso senza stasi (tra i quali pure vi è tanta differenza in CO_2): non si può più quindi ammettere, come finora era stato fatto, che, col passaggio fisiologico del sangue attraverso i capillari, le variazioni della tensione in CO_2 producano uno spostamento della normale ripartizione dell'acqua tra corpuscoli e plasma.

TABELLA III.

Comparazione del contenuto di acqua tra sangue venoso ed arterioso (presa dal sangue senza stasi).

Data	Nome	Diagnosi	Sangue arterioso				Sangue venoso			
			Volume dei corpuscoli	H_2O del sangue totale	H_2O del siero	H_2O dei corpuscoli	Volume dei corpuscoli	H_2O del sangue totale	H_2O del siero	H_2O dei corpuscoli
20.6.921	Dr. F. M. N.	Normale	46.8	79.14	90.35	*66.41*	48.0	78 45	89.84	*66.12*
7.7.921	Coniglio		43.3	80.40	91.00	*66.53*	44.0	80.37	91.12	*66.0*
8.7.921	Cane		45.0	78.23	90.31	*63.49*	46.0	71.33	89.60	*63.3*

Assai dibattuta è stata finora la questione delle differenze nel contenuto in acqua ed albumina, tra sangue venoso ed arterioso ed i reperti dei vari AA.

sono molto discordanti. Lehmann ricercando il sangue di differenti vene, trovò che il siero del sangue venoso contiene meno acqua e meno albumina di quello del sangue arterioso. Flugge, al contrario, non rilevô alcuna netta differenza nella comparazione di sangue arterioso e venoso in rapporto sia al contenuto di acqua che ai componenti delle ceneri. Questi reperti discordanti trovarono in parte la loro spiegazione nelle ricerche di Cohnstein e Zuntz (17) che dimostrarono come nelle precedenti ricerche erano stati adoperati piccoli animali, ed i salassi riuscivano proporzionalmente così grandi da influenzare per sè stessi la costituzione chimica del sangue.

Usando invece grossi animali e colle vene messe a nudo, senza stasi, successivi AA. trovarono valori pressochè eguali nel sangue arterioso e nel venoso Böhne, Schultz e Wagner (18, 19). Secondo Wiener sarebbe aumentata nel siero di sangue venoso, la frazione globulinica.

Bojendorfer e Nonnenbruch dimostrarono poi che notevoli differenze possono esservi tra sangue venoso e capillare (anche circa il numero e certe particolarità degli eritrociti), ma ripetendo le determinazioni col cennato metodo di V. Naegeli (bagno di almeno 10' nella mano, prima della presa del sangue capillare) non riscontrarono più notevoli differenze.

Quindi le più recenti ricerche corrispondono perfettamente colle mie (tabella III) che dimostrano infatti (usufruendo di metodo più esatto e completo) come tra sangue arterioso e venoso senza stasi non c'è alcuna differenza, in rapporto alla partizione tra corpuscoli e siero.

Invece paragonando sangue venoso con stasi e sangue prelevato senza stasi, si riscontra non solo una differenza nel contenuto di acqua del sangue totale e siero, ma anche una differenza nella partizione dell'acqua tra corpuscoli e siero (vedi tab. I e considerazioni a pag. 5).

Per ciò che riguarda i vari componenti chimici, di significato clinico, del sangue, ricorderò soltanto che, secondo le ricerche di Falta e di Richter, non si trovano, tra sangue venoso senza stasi e con stasi, rilevabili differenze nella ripartizione del cloro, zucchero, ed azoto residuo, tra siero e corpuscoli.

Si è potuto invece dimostrare, in ricerche di questo laboratorio, non ancora pubblicate, che nel sangue venoso senza stasi si trovano, all'esame delle parti componenti delle ceneri totali, più potassio e maggiore quantità di altri minerali, che nel sangue venoso con stasi.

Queste variazioni nei componenti delle ceneri decorrono dunque parallelamente a quelle del contenuto di acqua nei corpuscoli: infatti l'aumento delle ceneri nel sangue venoso senza stasi corrisponde alla maggiore tumescenza dei corpuscoli, da me osservata (in confronto al sangue in stasi).

Recentissime ricerche di Muresanu (20) dimostrano poi che sia nel sangue arterioso come nel venoso, non vi è normalmente differenza circa il contenuto in cloro (i corpuscoli normali ne sono liberi o ne contengono tracce infinitesimali). In esperienze con introduzione di CO_2 nel sangue (con tecnica analoga a quella da me usata) egli trovò nei corpuscoli un aumento di cloro, ma interpreta questo reperto come un aumento di permeabilità dei corpuscoli (rispetto agli joni di cloro) dato dal «danneggiamento» sperimentale. Già Overton

nella sua critica al metodo usato da Hamburger, e da tutti gli altri osservatori successivamente, per il passaggio sperimentale di CO_2 nel sangue, obiettò che viene alterata la permeabilità dei corpuscoli, in conseguenza del danneggiamento. Così si spiegherebbe la maggiore permeabilità agli joni di cloro, all'acqua, ecc. Anche Patzschwa (21) osservò recentemente una più facile emolisi ed una maggiore labilità dei corpuscoli danneggiati anche minimamente dal passaggio di CO_2; inversamente accade in ambiente di ossigeno.

Da tutte queste ricerche, e dalle moderne vedute che ho esposto, è facile dedurre quanto sia stata azzardata l'ipotesi di molti osservatori di trarre dalle ricerche in vitro con passaggio di CO_2 conclusioni analoghe per quanto accade nel vivente, in seguito al fisiologico, continuo passaggio del sangue attraverso i capillari.

Invece le ricerche della tab. III, dimostrano che quando le variazioni della tensione in CO_2 avvengono nel vivente (e sottoposte ai particolari, graduali meccanismi di regolazione allora tra sangue arterioso e venoso — da prelevare naturalmente senza stasi — non si ha alcuna reazione dei corpuscoli, restando la ripartizione dell'acqua tra corpuscoli e siero pressochè eguale.

L'importanza sempre crescente delle ricerche chimiche sul sangue venoso (per lo più prelevato con stasi, a mezzo del laccio) ed i metodi più perfezionati di indagine fisico-chimica che ci permettono di renderci conto del chimismo dei corpuscoli, hanno reso opportuno ed in molti casi (studio delle mal. renali) indispensabile di rivolgere anche attenzione al contenuto di acqua, ed agli scambi di essa coi tessuti. Ma per ottenere dei valori sicuri e costanti le presenti ricerche indicano anche, nettamente (tab. I), che è necessario prelevare senza stasi il sangue venoso, od adoperare per i dosaggi il sangue ricavato dalla puntura delle arterie.

LETTERATURA.

(1) Bogendorfer e Nonnenbruch. Deutsch. Archiv. f. klin. med., 1920, Bd. 2, 133, p. 389.
(2) Nasse. Plüger's Archiv, Bd. 20.
(3) Richter Quittner. Wiener Biol. Gesellschaft.-Sitzung: 24-5-21, e Medizin. Klinik., n. 27, 1921.
(4) Fischer. Das Ödem, 1910, e Koll. Zeitscr., 17-1-15.
(5) Lamy e Mayer. C. R. Soc. de Biologie, 1904, 219, p. 222.
(6) Magnus. Deutsch. Med. Woch., 1920, p. 595.
(7) Hamburger. Mediz. Klinik, n. 23, 1921, p. 706.
(8) Ege. Biochemische Zeitschr., 1920, n. 109.
(9) Naegeli. Blutkrankheiten, III, Auflage, Berlin, 1919.
(10) Högler. Wiener Archiv f. inn. Med., 1921.
(11) Ubbels. Diss. Giessen, 1901.
(12) Devoto. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 9, p. 175.
(13) Engel e Scharl. Zeitschr. Klin. Med., Bd. 60, 1906.
(14) Hamburger. Osmotischer Druck, Bd. I, p. 291.
(15) Limbeck. Cit. in Hamburger.
(16) Gürber. Sitzungber. der Med. phys. Gesell. zu Würzburg, 25-2-1895.
(17) Cohnstein e Zunzt. Pflüger's Archiv, Bd. 42, p. 303.
(18) Bohne. Deutsch. Archiv f. Klin. Med., Bd. 103, p. 522.
(19) Schultz e Wagner. Folia Serologica, II Teil (phys.), 3, H. 9.
(20) Muresanu. Biochemische Zeitschrift, Bd. 124, 1921.
(21) Patzschkwa. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 109, 1920.
(22) Morawitz. Münchener Med. Woch. n. 22, 1921.

IV.

OSPEDALE POLICLINICO « UMBERTO I » VI PADIGLIONE
Primario: Prof. G. PANEGROSSI

Sopra un caso di leucemia cronica granulocitica
con megacariocitosi e piastrinemia

per il dott. ANGELO RICCI, medico degli Ospedali Riuniti di Roma.

Non mi sembra del tutto inutile riferire le osservazioni, che ho potuto fare sopra un caso di leucemia granulocitica, seguito per parecchi mesi al VI Padiglione del Policlinico e del quale ho avuto la possibilità di esaminare in vita il midollo di costola, il succo splenico e contemporaneamente il sangue in circolo.

L. P., di 49 anni, nato e residente a Narni, entra al Policlinico il 4 settembre 1920; madre morta a 72 anni per catarro bronchiale, che durava da 5 anni, pádre morto a 67 anni, anche lui in seguito a catarro bronchiale, due fratelli morti in tenera età, ma non sa dire di quale malattia, due fratelli viventi e sani.

Da bambino pare abbia sofferto di rosolia; a 15 anni è stato obbligato rimanere in letto per un mese, perchè colpito da forti febbri, dolori e gonfiore alle articolazioni delle ginocchia e dei piedi. In seguito questi attacchi non si sono più ripetuti, nè l'infermo ha notato il più lieve affanno nei lavori faticosi.

A 20 anni sembra abbia sofferto di *erpes zoster* all'emitorace sinistro.

A 23 anni contrasse matrimonio con donna apparentemente sana e che morì al primo parto. A 35 anni riprese moglie, dalla quale ebbe 5 figli, tutti sani, nessun aborto.

Da circa 5 anni il paziente per due mesi dell'anno lavora in una plaga in vicinanza del Tevere, località infestata da zanzare. Sempre dopo questo periodo di lavoro dimagra, si sente stanco, ha frequenti dolori di capo, mai febbre, fatti questi che poi si dileguano a poco a poco. Nell'ottobre del 1918 ha avuto broncopolmonite influenzale, durata circa un mese. Da allora, dice il paziente, non si è inteso più bene, facile stanchezza per la più piccola fatica, deperimento lento, progressivo.

Il 16 agosto 1920 mentre era al lavoro sul luogo sopradescritto notò per caso una tumefazione nell'ipocondrio sinistro, tumefazione che non gli dava alcuna molestia, anche se toccata con le mani.

I medici del luogo, secondo quanto riferisce l'infermo, pensarono si trattasse di un tumore maligno dello stomaco.

Attualmente accusa notevole debolezza generale, facile affanno, inappetenza, irregolarità intestinali, niente tosse, nulla a carico dell'urinazione e delle urine.

All'esame obiettivo costituzione scheletrica regolare, stato di denutrizione, colorito della cute giallo-pallido con tonalità terrea, mucose intensamente pallide, lieve subittero delle sclere, scarso pannicolo adiposo, masse muscolari flaccide, non segni di diatesi emorragica nè sulla cute nè sulle mucose, non edemi, piccole e scarse glandole palpabili nelle varie stazioni linfatiche, lingua leggermente e uniformemente impatinata, pupille uguali e ben reagenti alla luce. Polso uguale, ritmico, a bassa pressione, di frequenza normale. Temperatura 36°,4. Respirazione normale.

Torace. — Svasato alle basi, evidenti le fosse sopra e sottoclavicolari. Sul dorso e alle ascelle si notano piccoli fibromi peduncolati. L'espansione respiratoria delle porzioni superiori degli emitoraci si compie meglio che alle basi. Non punti dolorosi alla pressione tranne che sullo sterno all'unione del terzo

superiore col terzo medio. Alla percussione suono alquanto elevato in alto, ridotto in tutte e due le basi, dove si ascoltano rantoli a piccole bolle.

Cuore. — Itto della punta non visibile nè palpabile, colla percussione si delimita al V spazio intercostale un poco all'esterno dell'emiclaveare. Nulla alla palpazione. Alla percussione limiti normali, non ottusità retrosternale. Alla ascoltazione primo tono accompagnato da soffio su tutti i distretti d'ascoltazione; nulla a carico dei vasi periferici.

Addome. — Notevolmente tumefatto, cicatrice ombelicale alquanto tesa, non reticolo venoso, il quadrante superiore sinistro si solleva sul resto della superficie dell'addome. Quivi con la palpazione si mette in rilievo una tumefazione dura, a bordi arrotondati i cui limiti inferiori sono segnati da una linea che parte dall'arcata costale un poco all'esterno della parasternale sinistra, scende quindi in basso e all'interno, superando di un dito trasverso la linea mediana in corrspondenza dell'ombelico, volge in basso e verso l'esterno, tocca una linea trasversa, che riunisce le due spine cliache anteriori superiori, gira infine bruscamente in alto per andarsi a perdere nella regione del fianco.

Con la percussione si riesce a delimitare la tumefazione anche in alto a livello della 7ª costola. L'insieme di essa assume la forma ovale con il massimo diametro di 32 cm. diretto dall'alto al basso e dall'indietro all'innanzi. Tale tumefazione si identifica per la milza molto ingrandita e girata sul proprio peduncolo.

Nel quadrante superiore destro si palpa un'altra tumefazione, dura, a margini arrotondati, che in basso raggiunge una linea trasversa, passante due dita al disotto dell'arcata costale; in alto colla percussione si delimita al quinto spazio intercostale.

Tale tumefazione si identifica per il fegato.

Nel resto dell'addome si nota meteorismo.

Peso kg. 55.

In tutta la degenza ospedaliera, durata circa tre mesi, si sono avute in varii periodi piccole elevazioni di temperatura, specie alla sera, quasi sempre in rapporto a irregolarità intestinali.

Ricerche speciali. — L'esame chimico delle urine negativo; sedimento con discreta quantità di cristalli di acido urico. L'esame oftalmoscopico, praticato nella clinica Oculistica, è risultato negativo. La radioscopia del torace ha messo in rilievo ombre ilari specie a destra.

Wassermann negativa.

Sangue. — Globuli bianchi 466,400; globuli rossi 3,584,000; emoglobina 43; valore globulare 0.59.

Riservandomi di parlare in seguito della formula leucocitaria per ora mi limito ad esporre le modificazioni quantitative sia dei leucociti che dei globuli rossi in seguito all'applicazione dei raggi Röntgen.

Dal giorno 22 al 26 ottobre vengono praticate giornalmente per 20' al giorno le applicazioni di raggi Röntgen sulla milza.

Il giorno 27 ottobre la conta dei leucociti e dei globuli rossi non dà variazioni degne di nota.

Il giorno 30 con anestesia locale il prof. Pieri asporta un frammento di costola. L'infermo sopporta perfettamente il trauma operatorio; un lieve ematoma, formatosi nel luogo d'operazione si svuota facilmente attraverso la ferita chirurgica, che si avvia rapidamente alla guarigione; i pochi decimi di temperatura, comparsi subito dopo il trauma operatorio, scompaiono completamente dopo due giorni. Le condizioni generali tornano allo stato primitivo.

Ripetuto il conteggio dopo sette giorni dall'ultima applicazione di raggi X trovo: globuli bianchi 483,200; globuli rossi 3,208,000; emoglobina 30; valore globulare 0.46.

Ho, cioè, un lieve aumento di leucociti, una piccola diminuzione di emazie, una non proporzionale diminuzione di emoglobina e del valore globulare.

Quattordici giorni dopo: globuli bianchi 443,600; globuli rossi 3,664,000; emoglobina 25; valore globulare 0.34.

Il numero dei globuli bianchi diminuisce, mentre i globuli rossi tornano

alla cifra primitiva; più evidente si fa la diminuzione della emoglobina e del valore globulare.

Ripeto la conta dopo 21 giorni ed ho: globuli bianchi 263,200; globuli rossi 3,824,000; emoglobina 30; valore globulare 0.39.

La diminuzione dei leucociti ha raggiunto proporzioni ragguardevoli, le emazie oscillano intorno ad un numero costante di 3,500,000; l'emoglobina e il valore globulare si mantengono bassi.

Dopo 28 giorni ripeto la conta e trovo: globuli bianchi 244,800; globuli rossi 3,272,000; emoglobina 30; valore globulare 0.45.

I leucociti sono ridotti quasi alla metà del numero primitivo, mentre invariato è il numero delle emazie; persiste invece l'abbassamento della emoglobina e del valore globulare.

Contemporaneamente noto diminuzione della milza, il suo diametro massimo da 32 cm. è ridotto a 24, condizioni generali notevolmente migliorate, l'infermo mangia con appetito, pesa Kg. 60, si sente discretamente in forze, sta per parecchie ore alzato, si muove volentieri in giardino, tanto che desidera tornare in famiglia, dove spera riprendere almeno in parte le primitive occupazioni.

Dispiacente di non potere ancora seguire l'andamento della malattia dimetto l'infermo dall'ospedale il 23 novembre 1921.

Non mi soffermo a parlare dei miglioramenti ottenuti con l'applicazione dei raggi Röntgen, nè a considerare se questi miglioramenti siano stati duraturi o transitori. Nel febbraio 1922 l'infermo mi scriveva che desiderava tornare all'ospedale, perchè era caduto di nuovo malato come prima..., poi non ne ho avuto più notizie.

Studio dei preparati di midollo di costola, ottenuti per striscio e colorati col metodo May-Grumwald-Giemsa. (Fig. 1).

(Il tratto di costola asportato, e servito per allestire i preparati, si presentava facilmente compressibile; ai suoi estremi fuori usciva il midollo di colorito grigio rosa; frammenti di esso, posti in tubi di brodo e di agar con o senza glicerina non hanno dato luogo a sviluppo di germi).

Nei preparati per striscio vi si possono osservare tutte le forme rappresentanti i varii stadii filogemetici e ontogenetici dei globuli bianchi, dai progenitori più remoti, emoccitoblasti del Ferrata, ai granulociti maturi, tutti elementi della serie bianca che predominano in modo assoluto su quelli assai scarsi della serie rossa; si tratta di un ritorno embrionale del midollo, nel quale le cellule bianche spiegano la massima attività proliferativa sotto l'influenza di una causa x.

Si vedono qua e là campi di corpi piastrinici e piastrinosimili.

Fra tutti gli elementi spiccano per la grandezza e per il numero ragguardevole e per la loro costruzione nucleare caratteristica, nucleo gemmante del Bizzozero, i megacoriociti nelle loro diverse fasi di sviluppo. Tali cellule, che dalla grandezza di un emocitoblasto, che prendo come unità di misura, possono raggiungere dimensioni molto più grandi (10-15 volte l'emocitoblasto) si presentano rotondeggianti con uno o più nuclei caratteristici e con protoplasma per lo più ben delimitato e più o meno intensamente basofilo.

Il nucleo, di forma ovoidale, spesso reniforme, qualche volta assai irregolare, situato eccentricamente, di varia grandezza, talora occupa più dei 3/4 del corpo protoplasmatico, è costituito da una rete di cromatina con ingrossamenti nodali più intensamente colorati, e con spazii nei quali si intravede una sostanza azzurro chiara.

In altre forme il nucleo non è unico, ma nello stesso corpo protoplasmatico si distinguono chiaramente più nuclei 7-8 talora, nettamente separati, che non assumono alcuna disposizione caratteristica come si ha per esempio nelle cellule giganti della tubercolosi o delle granulomatosi in genere, ma sono disposti in vario modo, ora uno di seguito all'altro, ora ad angolo, ora notevolmente ravvicinati, ora ammonticchiati, ora confusi fra loro tanto da continuarsi l'uno nell'altro senza limiti netti, fino ad assumere l'aspetto di nucleo gemmante.

Queste diverse forme, nelle quali non mi è stato possibile sorprendere veri segni di moltiplicazione, sono certamente quelle che hanno fatto pensare al Cesa Bianchi alla genesi sinciziale dei megacariociti.

In altre il nucleo non lascia più distinguere nettamente la trama, si fa più piccolo, di aspetto uniforme.

Il protoplasma, più o meno ampio a seconda dello sviluppo assunto dal nucleo o dai nuclei, deliminato da una membranella ben distinguibile e solo raramente di aspetto frangiato, è costituito da una rete a maglie delicate e sottili, senza ingrossamenti nodali.

Rarissimamente nell'interno di esso si scorgono leucociti o emazie più o meno conservati.

Come Cesa Bianchi nel suo caso di splenomegalia mieloide aleucemica anch'io non ho notati nel midollo megacariociti in supposta attività piastrinogenetica, funzione affermata per primo dal Wrigt e sostenuta con calore dalla maggior parte degli ematologi.

Il protoplasma in alcune forme si presenta scarso e intensamente basofilo, sono giovani megacariociti del tipo linfoide del Ferrata; in altre esso è più ampio in modo tale da scomparire la sproporzione con il nucleo, mentre d'altra parte perde la sua spiccata basofilia e si fa nettamente e finemente granuloso, granuli piccoli, leggermente azzurrofili, sono queste le forme mature.

All'infuori di queste descritte non si scorgono nel midollo di costola altre specie di megacariociti, privi d'altra parte delle funzioni più importanti attribuitegli da quasi tutti gli ematologi, cioè di quella fagocitaria e piastrinogenetica.

Studio di preparati di succo splenico, ottenuto con la puntura esplorativa della milza (Fig. 8. — Colorazione May-Grümwald-Giemsa).

La serie rossa non presenta alterazioni veramente ragguardevoli: raramente si vede qualche progenitore (eritoblasti policromatici ed ortocromatici), mentre evidente è l'anisocitosi, la poichilocitosi, la discromia.

La serie bianca si può dire al completo, dalle forme immature a quelle a maturazione completa granulocitaria. Da segnalarsi sono gli emocitoblasti, alcuni dei quali presentano pseudopodi basofili, con tendenza a distaccarsi dal corpo cellulare. Notevoli per numero i mastmielociti 10 %, i mielociti eosinofili 6 %, ma ancora più gli elementi monocitari, i quali raggiungono il 24-30 %.

Queste ultime forme si presentano nelle diverse fasi di sviluppo; alcune presentano il nucleo reniforme, costituito da una rete sottile a maglie delicate, senza ispessimenti nodati, con spazi azzurri, il protoplasma intensamente basofilo; in altre si assiste alla maturazione nucleare e protoplasmare, scompaiono gli spazi chiari-azzurri intranucleari, la rete cromatica si fa più spessa, fino a trasformarsi in tanti blocchetti di cromatina uniti da sottili filamenti, mentre il protoplasma da intensamente basofilo si va a poco a poco scolorando e attraverso i diversi stadii della policromatofilia giunge alla scolorazione completa e si riempie di granulazioni.

Alcuni di tali elementi si presentano a forma poligonale, con margini irregolari, specie di pseudopodi, nucleo spugnoso con protoplasma più o meno intensamente basofilo; a mano a mano che diminuisce la basofilia compaiono le granulazioni. Tali cellule ricordano i monocitoidi della polpa splenica del Ferrata, i clasmatociti di Ranvier, le cellule in riposo del Maximow, le cellule avventiziali di Marchand, le cellule raggiocrine di Renaut, gli emoistioblasti del Ferrata.

È merito di quest'ultimo l'aver richiamato l'attenzione, studiando il sangue di individui affetti da leucemia granulocitica, su tali cellule da non potersi ascrivere fra gli elementi maturi e immaturi della serie leucocitica, linfocitica, eritrocitica. Cellule che egli distingue in forme indifferenti a tipo linfoide, ricche di filamenti e granuli azzurrofili, in forme simili alle precedenti con iniziale differenziazione dei granuli ed infine in forme con granuli neutrofili ed eosinofili.

Tali elementi sono caratterizzati dal loro aspetto polimorfo, clasmatoci-

toide, endoteliode e da un nucleo, differente da quello dell'emocitoblasto e costituito da cromatina disposta a grosse maglie, con spazii chiari, parogonabile ad una spugna.

E il Ferrata aggiunge: « Io ho indicato già da molto tempo tutti questi tipi cellulari col nome di emoistioblasti, considerando tutti questi elementi non come linfociti migrati dai vasi, ma come un adottamento funzionale, polimorfo, ma reversibile, della cellula connettivale mesenchimatica, quella che nell'embrione genera eritroblasti, granulociti, linfociti ».

Si tratta, in una parola, di una trasformazione mieloide della milza. Tale ritorno embrionale si può anche verificare nei casi di anemia grave secondaria, nell'ittero emolitico splenomegalico, in casi di sifilide, di idrope congenita, in casi sperimentali per mezzo dei raggi X (K. Ziegler).

È dimostrato che i follicoli non partecipano alla trasformazione mieloide, che è solo della polpa. La mielosi leucemica non si presenta nel morbo di Banti, nell'anemia splenica (Banti, Bignami, Senator), nè nella splenomegalia a grosse cellule di Gaucher, nè nei granulomi, nè nelle neoplasie. È preziosa perciò la puntura della milza per differenziare le mielosi da queste altre affezioni.

A differenza di quanto ho potuto osservare nel midollo, nella milza mancano affatto le forme megacariocitarie.

Studio dei preparati del sangue in circolo, ottenuti per striscio.
(Fig. 2-3-4-5-6-7. — Colorazione May-Grümwald-Giemsa).

Formula leucocitaria dopo l'applicazione dei raggi Röntgen: emocitoblasti 4 %; mieloblasti 11 %; monoblasti 1 %; mielociti 10 %; mastmielociti 5 %; monociti 2 %; granulociti neutrofili 37 %; granulociti eosinofili 3 %; granulociti basofili 1 %; linfociti 1 %.

Cellule speciali: cellule di Rieder 1 %; cellule di Türk 1 %.

Megacariociti 23 %: integri in funzione fagocitaria 1 %; in disfacimento piastrinogenetico 4 %; in residuo stromatico 11 %; in frammenti 7 %.

Si rinvengono numerose piastrine isolate, campi di corpi piastrino-simili isolati, o a ridosso di nuclei megacariocitici.

Serie rossa. — Evidente è l'anisocitosi, la poichilocitosi e la discromia, numerosi globuli rossi presentano uno scoloramento centrale; mancano le forme eritroblastiche.

Riferisco per brevità una sola formula leucocitaria, che è precisamente quella trovata studiando il sangue dopo l'applicazione dei raggi Röntgen sulla milza, quando i leucociti si erano ridotti a 244,800, mentre in realtà ho anche studiata la formula leucocitaria prima dell'applicazione dei raggi e quando i leucociti ascendevano a 483,200, e ciò perchè desidero poco fermarmi sopra i varii aspetti presentati dal sangue prima e dopo la cura per potermi soffermare a parlare più diffusamente, dato che il caso si presenta veramente adatto, delle piastrine e dei megacariociti.

Confrontando le formule leucocitarie noto che in quella dopo l'applicazione dei raggi si ha una diminuzione degli emocitoblasti, i quali d'altra parte non presentano più i pseudopodi, già segnalati nei preparati del sangue splenico e del sangue in circolo prima dell'applicazione dei raggi X, una diminuzione degli elementi bianchi maturi, mentre notevole è l'aumento delle piastrine dei megacariociti e dei megacariociti in disfacimento piastrinogenetico, tanto da potersi parlare di piastrinosi, piastrinemia e megacariocitosi. Intendo per piastrinosi, seguendo il Di Guglielmo, l'aumento numerico delle piastrine più o meno isolate; per piastrinemia, la presenza in circolo di megacariociti in disfacimento piastrinogenetico; per megacariocitosi, un numero ragguardevole di megacariociti in circolo.

Le piastrine, messe in evidenza con il brillant-kresil-blau e l'azur I, si presentano come piccoli corpicciuoli di forma ovalare, della grandezza da meno di un globulo rosso a dimensioni assai minori, costituite da una parte più ampia e scolorata detta jalomero, e da una parte più piccola di color bleu, detta cromomero (Puchberger), distinzione questa già fatta nel 1889 dal Celli e Guarnieri.

Tali corpi piastrinici e piastrinosimili nel caso studiato si mostrano isolati, riuniti in grand ammassi, attorno ai quali si distinguono leucociti in via di disfacimento, oppure vanno a costituire il campeggiamento a ridosso di nuclei megacariocitici.

Fra tutti gli elementi grandeggia per numero e per volume il megacariocito, che già ho ritrovato e descritto nel midollo di costola. Nel sangue circolante, dopo l'applicazione dei raggi Röntgen sulla milza, si riscontrano fino al 23 % di megacariociti. Tale percentuale se fosse veramente corrispondente al vero, sarebbe certamente di una grande importanza, specie considerando che si tratta di forme cellulari notevolmente più grandi di tutte le altre. In realtà questo 23 % va diminuito del 7 %, che appartiene al numero dei frammenti trovati, i quali quasi certamente facevano parte delle forme in disfacimento, già precedentemente computate.

Malgrado tutto, il rilievo di questi numerosi elementi in circolo, forse spesso in passato interpretati, come corpi estranei, come precipitati di colore, è di una importanza tutt'altro che trascurabile.

Ho creduto opportuno distinguerli in forme integre, raramente in funzione fagocitaria, in elementi in disfacimento piastrinogenetico, in elementi costituiti dal solo nucleo o dalla semplice impalcatura stromatica e in frammenti, e ciò per dare subito un'idea dei diversi aspetti presentati da queste giganto-cellule in circolo. Tali forme sono assolutamente diverse da quelle ritrovate nel midollo, e il loro riconoscimento è possibile sia per la grandezza degli elementi, sia per la struttura caratteristica del nucleo, che, per quanto di aspetto massiccio, uniforme, talora picnotico, conserva netto il ricordo megacariocitico.

Anche le rare forme integre si differenziano nettamente da quelle midollari per il nucleo irregolare, che ricorda talora lontanamente quello delle cellule di Rieder, e che risulta costituito da una grossa e fitta trama di aspetto uniforme, il protoplasma ampio, granuloso a limiti netti, basofilo soltanto alla periferia.

Molto raramente alcuni di tali elementi hanno il protoplasma mal definito, frangiato a spazzola fra i cui filamenti si vede impigliata qualche emazia.

Ed ora dirò delle forme in disfacimento piastrinogenetico, che intendo così chiamare, perchè non mi pare esatto parlare di funzione piastrinegenetica, di piastrinopoiesi, termini che suppongono una cellula integra e ben funzionante, quanto in realtà si tratta di cellule in disfacimento. Si assiste infatti ad un vero e proprio sgretolamento del protoplasma che pian piano si riduce in tanti piccoli frammenti, che poi vengono lanciati in circolo, mentre il nucleo megacariocitico, privo di ogni funzione, quale *caput mortum,* rimane completamente isolato in attesa di subire anch'esso il disfacimento completo. È in una parola dallo spezzettamento del protoplasma che sorgerebbero le piastrine o se si vuole i corpi piastrinosimili e quindi non è bene parlare di funzione.

Una descrizione minuta di tali forme è resa inutile dalla illustrazione che ne hanno già fatta insigni ematologi, quali Wrigt, Ogata, Bunting, Aschoff, Schridde, Naegeli, Foà, Cesaris-Demel, Ferrata, Di Guglielmo.

Sono nuclei megacariocitici circondati da una massa protoplasmatica di varia forma, irregolare, ampia, e più o meno differenziata in corpi piastrinici.

Talora tale massa protoplasmatica non si presenta compatta, ma più o meno frangiata con i frammenti periferici completamente distaccati e pronti per essere lanciati in circolo; altre volte è ridotta a pochi blocchetti di corpi piastrinici a ridosso di nuclei megacariocitici.

Numerosi sono i nuclei completamente isolati, di forma irregolarissima, più o meno bitorzoluta, frangiata, con rete grossolana di cromatina, uniformemente disposta, e costituiti da due o più blocchi vicini.

Altre volte si vede che il nucleo o tutto il corpo cellulare megacariocitico è ridotto ad una semplice trama, una specie di ragnatela, cosparsa talora di pochi granuli, nella quale non è più possibile distinguere quello che appartiene al nucleo da quello che appartiene al protoplasma. Il nucleo trasformato in pochi addensamenti cordonali cromatinici senza limiti netti passa nel protoplasma circostante a guisa di tralci.

Il Retzius pensa si tratti di canalicoli protoplasmatici complessi, per il Cesa Bianchi al contrario questi presunti canalicoli non sono che indice di fenomeni di cariolisi, che assai spesso colpiscono i megacariociti in fase regressiva, dissoluzione cioè del nucleo e conseguente diffusione della cromatina nel protoplasma circostante.

Quest'ultima ipotesi sembra confermata dalle mie osservazioni.

Finalmente in circolo noto frammenti di nuclei o di protoplasma.

Riassumendo, siamo di fronte ad un caso di leucemia granulocitica cronica con megacariocitosi, piastrinosi e piastrinemia, in cui il midollo presenta un completo ritorno embrionale, mentre la milza pur trasformata in tessuto mieloide non presenta i caratteristici megacariociti.

In linea generale tale reperto è tutt'altro che eccezionale, forme megacariocitiche nella milza sono state segnalate come vere e proprie rarità, lo dimostrano i casi di Helly, di Hirschfeld, di Beitzke, di Mallory, di Cesa Bianchi.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Il caso presentato apparterrebbe certamente alle banali mielosi leucemiche, se la presenza di numerosi megacariociti in varii stadii di sviluppo e di regressione sia nel midollo che nel sangue in circolo non mi portasse a considerazioni di una importanza tutt'altro che trascurabile.

L'aver trovato tali giganto-cellule in circolo non è una novità. Il Naegeli nel marzo 1914 comunicava alla Società medica di Berlino di aver riscontrati nel sangue circolante nuclei nudi e ammassi nucleari voluminosi (fino a 30-40 μ) più spesso spezzettati, raramente del tutto intatti, mettendo in rapporto tale reperto di megacariociti in circolo con la iperattività del tessuto mieloide, piuttosto che con disturbi di circolo. Descriveva anche pezzi di protoplasma staccatisi evidentemente nelle manovre di allestimento del preparato, e riconoscibili per le caratteristiche granulazioni.

L'Oelhafen nello stesso anno dimostrava nel sangue con opportune ricerche l'esistenza di nuclei megacariocitici tipici, circondati da granuli e da scarso protoplasma.

Nel 1915 il Cesaris-Demel, studiando il sangue di individui affetti da leucemia mieloide, descrisse minutamente alcune formazioni, ch'egli interpretò quali frammenti di protoplasma megacariocitico in persistente funzione piastrinogenetica, e riscontrò costantemente, sebbene molto scarsi, nuclei di megacariociti profondamente alterati, poco colorabili, con mancante o scarsissimo protoplasma.

Nel 1917 il Di Guglielmo in un caso di eritroleucemia trovò magariociti in circolo.

Nel 1919 il Kagnelson li riscontrò nel sangue periferico di un malato affetto da anemia perniciosa a tipo emolitico, complicata da dissenteria.

Nel 1919 il Cesaris-Demel in un lavoro sulle piastrine così si esprimeva: «.....ho potuto anche dimostrare nettamente in circolo non solo la presenza di megacariociti col loro nucleo ben evidente e il protoplasma finemente granuloso, ma anche megacariociti e grossi ammassi di protoplasma megacariocitico, con una diffusa differenziazione in masse piastrinosimili (campeggiamento) ....».

Più recentemente il Pianese pur dichiarando di non aver mai trovati megacariociti in circolo ne ammetteva senz'altro la possibilità, e in punto così si esprimeva: «.... chi può affermare che i megacariociti che si rinvengono in circolo nelle mielosi, provengono dal midollo osseo e non si formano in loco dagli endoteli vasali, se su la genesi dei megacariociti regna ancora tanta oscurità ....».

Il Di Guglielmo in un lavoro sui megacariociti e sulle piastrine (*Haematologica*, fasc. III, 1920) espone le ricerche eseguite in casi di leucemia granulocitica, di leucemia linfatica, di piastrinosi sperimentale, di malattie infettive, di anemia secondarie naturali e sperimentali, dalle quali risulta che i megacariociti circolanti appaiono in forma così manifesta da non lasciar dubbio per quanto a lui sembra.

Il reperto del mio caso conferma pienamente quanto è stato già segnalato dai sopracitati ematologi e dimostra come in circolo possa trovarsi un numero così grande di tali giganto-cellule da potersi parlare di vera megacariocitosi.

Intorno alle svariate funzioni di questi elementi si è molto discusso, di esse due soltanto hanno numerosi sostenitori: la piastrinablastica e la fagocitaria.

Non mi soffermo troppo a discutere la funzione piastrinoblastica, perchè dovrei rivangare la vecchia e dibattuta questione sulla genesi delle piastrine, compito questo che esorbita dal mio lavoro.

Dirò solo che ho potuti sorprendere in circolo megacariociti con protoplasma in disfacimento piastrinogenetico, vederli aumentare di numero sotto l'azione dissolvente dei raggi Röntgen e ciò a conferma di quanto già è stato notato da altri autori e per primo da Wrigt.

Su tale questione mi propongo di tornare in seguito, intanto mi limito ad affermare che dai miei studi in proposito sembra risultare che questa non sia l'unica genesi delle piastrine.

L'altra funzione, riconosciuta da parecchi ematologi quali Arnold, Foà, Cesaris-Demel, Ferrata, Cesa Bianchi, ecc., è la citofaga.

A tal proposito quest'ultimo autore il 2 luglio 1920 comunicava alla Società Lombarda di Scienze mediche e biologiche di Milano un caso di una importanza veramente grande; si trattava di una donna di 50 anni, ritenuta affetta, *per l'esame clinico e del sangue negativo*, da morbo di Banti, nella quale si era praticata l'asportazione della milza. Dopo quattro giorni dall'operazione l'ammalata moriva per ileo, e veniva conservata di essa soltanto la milza. Passato qualche giorno con molta meraviglia il Cesa Bianchi, esaminando i preparati per striscio e i tagli del tumore splenico, trovava una totale e completa trasformazione mieloide del parenchima splenico con numerosi megacariociti in spiccata attività fagocitaria. «In alcune zone di aspetto rosso vivo, dice il Cesa Bianchi, i megacariociti raggiungono un numero tale da dare l'impressione che quasi da soli costituiscano il tessuto». In questo caso dunque ad una intensa attività fagocitaria intrasplenica dei megacariociti corrispondeva la mancanza di qualsiasi segno di leucemia nel sangue in circolo.

Il caso da me studiato, mentre non porta nessun contributo alla funzione citofaga dei megacariociti in quanto in esso tali giganto-elementi non presentano alcuna attività fagocitaria, d'altra parte in senso negativo e in raffronto al caso illustrato dal Cesa Bianchi mi permette qualche considerazione di un certo interesse.

In tutti e due i casi si trattava dunque di mielosi, di cui l'una presentava elementi leucemici in circolo, l'altra no.

Numerose sono le ipotesi intorno alla patogenesi delle forme di mielosi aleucemiche, ricorderò soltanto quella di Banti, perchè la più accreditata, e perchè per molto tempo si è sostenuta senza grandi contrasti. Banti per spiegare le forme di linfadenie aleucemiche pensava che si dovesse dare grande importanza alla mancata lesione delle pareti vasali degli organi, colpiti dal processo morboso. Una volta che il tessuto patologico, iperplastico o neoplastico che sia, giunge ad alterare le pareti vasali la forma morbosa da aleucemica si fa leucemica.

Contro tale teoria troviamo esatte osservazioni fatte su casi di mielosi aleucemiche, dalle quali risulta che la forma aleucemica può ancora sussistere malgrado esistano vere e proprie alterazioni delle pareti vasali.

Non è dunque una ragione meccanica quella che governa la comparsa o meno delle forme cellulari leucemiche in circolo ma sebbene una ragione biologica che fino ad ora a noi ci sfugge completamente.

Cesa Bianchi nelle conclusioni del suo caso di mielosi aleucemica splenomegalica avanza l'ipotesi che il mancato stato leucemico del sangue in circolo sia dovuto alla stragrande abbondanza dei megacariociti ed alla loro intensa attività fogocitaria.

Il caso da me riportato non sembra contrariare questa ardita supposizione in quanto ad una mancata attività fagocitaria, e se si vuole secretoria, dei megacariociti, i quali si disgregano con una estrema facilità, corrisponde uno stato leucemico vero e proprio.

Avrebbero in una parola i megacariociti una funzione equilibratrice.

Lo studio del presente caso e quello fatto su casi consimili da me e da altri autori, nonchè il ricordo della funzione della milza e delle glandole linfatiche mi porterebbero a questa concezione della leucemia, concezione che ardisco semplicemente di enunciare.

Sotto l'azione di una causa x il midollo si metterebbe in iperattività patologica, dando luogo a numerose cellule bianche nei diversi stadi di sviluppo: finchè a tale iperattività corrisponde una reazione purificatrice e selezionatrice delle glandole linfatiche e della milza, esponente della quale sarebbe il megacariocito in attività fagocitaria, difficilmente elementi leucemici passerebbero in circolo; quando invece tale equilibrio viene ad essere interrotto in modo completo, cosicchè alla iperattività midollare non corrisponderebbe la reazione delle glandole linfatiche e della milza, si avrebbe la vera e propria forma leucemica, che potrebbe essere o no accompagnata da splenomegalia.

In una parola la leucemia sarebbe una malattia direttamente legata al midollo delle ossa, mentre l'adenopatia e la splenomegalia fatti secondari che

potrebbero o no accompagnare la malattia a seconda delle condizioni e del potere di difesa dell'organismo.

Completato lo studio di altri casi di mielosi avrò occasione di tornare su questo illustrato e di presentare tavole dimostrative.

Intanto mi interessa di aver richiamata l'attenzione sopra un numero così grande di megacariociti in circolo e sulle relative funzioni di essi.

Ringrazio il Prof. Marchesini che mi è stato largo di consigli.

Roma, 2 settembre 1921.

BIBLIOGRAFIA.

Cesa Bianchi D. *Contributo alla conoscenza delle anemie splenomegaliche.* Estratto degli Atti della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche.

Ferrata. *Sulla Istogenesi della leucemia granulocitica.* Haematologica, fasc. 11, 1921.

Morawitz. *Trattato di medicina interna* di Mohr e Staehelin.

Di Guglielmo. *Megacariociti e piastrine.* Haematologica, fasc. III, 1920.

Id. *Eritroleucemia e piastrinemia.* Folia Medica, fasc. I, anno 1920.

Reitano D. *Di alcune funzioni dei megacariociti.* Haematologica, fasc. I, 1920.

Pianese G. *Per una migliore conoscenza dei megacariociti.* Haematologica, fasc. I, 1920.

Perroncito. *Sulla derivazione delle piastrine dai megacariociti.* Haematologica, fasc. I, 1920.

Erede. *Sulla genesi delle piastrine.* Policlinico, Sezione Medica, 1° maggio 1921.

Fabretti. *Di un caso di leucemia acutissima.* Folia Medica, anno 1920.

Bersani. *Crisi leucemoide in malarico.* Policlinico, Sezione Pratica, 1921.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1. — Da un preparato di midollo di costola, ottenuto per striscio e colorato col metodo May-Grumwald-Giemsa.

Si vede un megacariocito con nucleo gemmante, con protoplasma finemente granuloso, privo affatto di inclusioni cellulari e circondato da vari progenitori di elementi bianchi.

Da un preparato di sangue in circolo e colorato col metodo May-Grumwald-Giemsa.

Fig. 2. — Megacariocito discretamente conservato con protoplasma a grosse granulazioni.

Fig. 3-4-5. — Megacariociti con nucleo notevolmente alterato picnotico frammentato e protoplasma ridotto in tanti piccoli corpiccioli piastrino-simili, senza limiti netti.

Fig. 6. — Nucleo di megacariocito, frammentario e vacuolizzato.

Fig. 7. — Stroma di megacariocito.

Fig. 8. — Da un preparato di succo splenico, ottenuto con la puntura, e colorato col metodo May-Grumwald-Giemsa.

Numerose cellule mononucleari grandi con nucleo reniforme e con protoplasma nei vari stadi di maturazione (mononicitoidi del Ferrata).

Qualche emocitoblasto con gobba protoplasmatica intensamente basofila. Mastmielociti mielociti, eosinofili.

Globuli rossi con anisocitosi, poichilocitosi e discromia.

Qualche progenitore della serie rossa.

Non megacariociti.

Roma, 1922 - Tip. Cartiere Centrali

L. Pozzi, ed. *resp.*

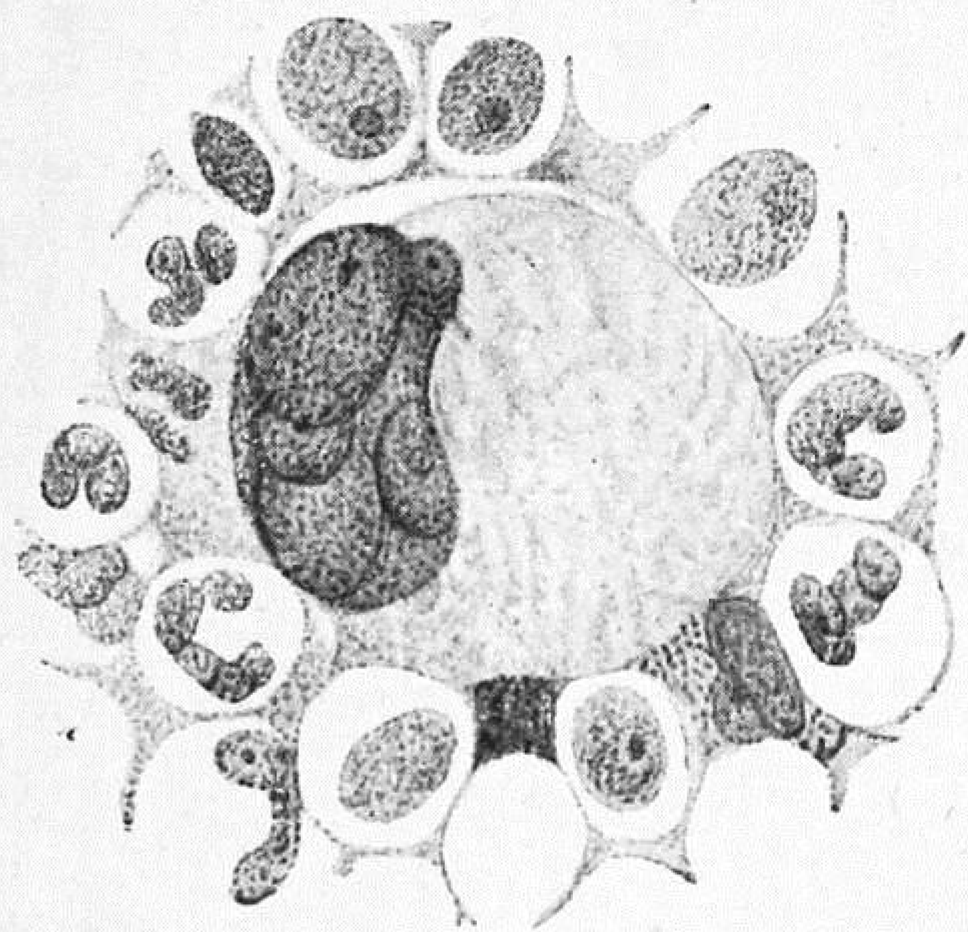


Fig. 1.
MIDOLLO UMANO DI COSTOLA

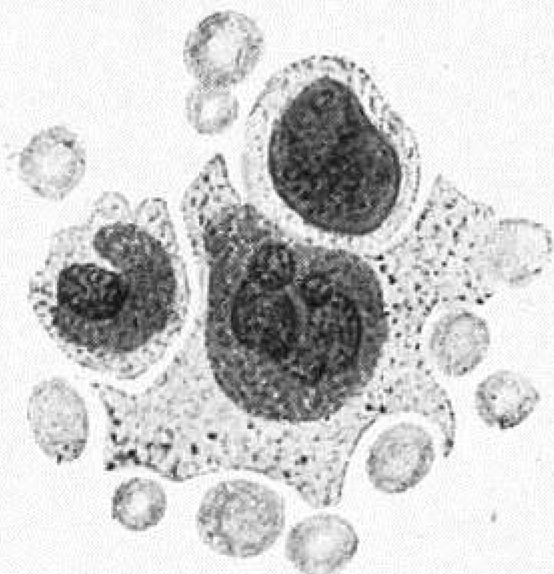


Fig. 2.

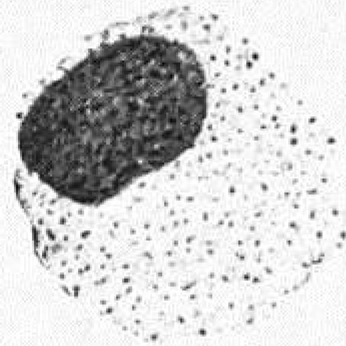


Fig. 3.
(. . . . . SANGUE

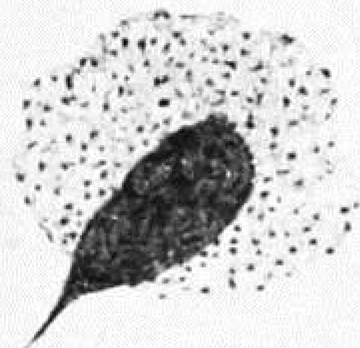


Fig. 4.



Fig. 5.

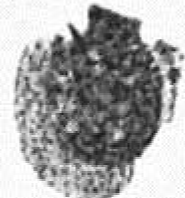


Fig. 6.

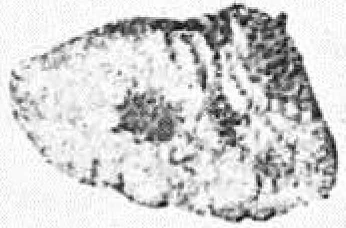


Fig. 7.
IN CIRCOLO . . . .)

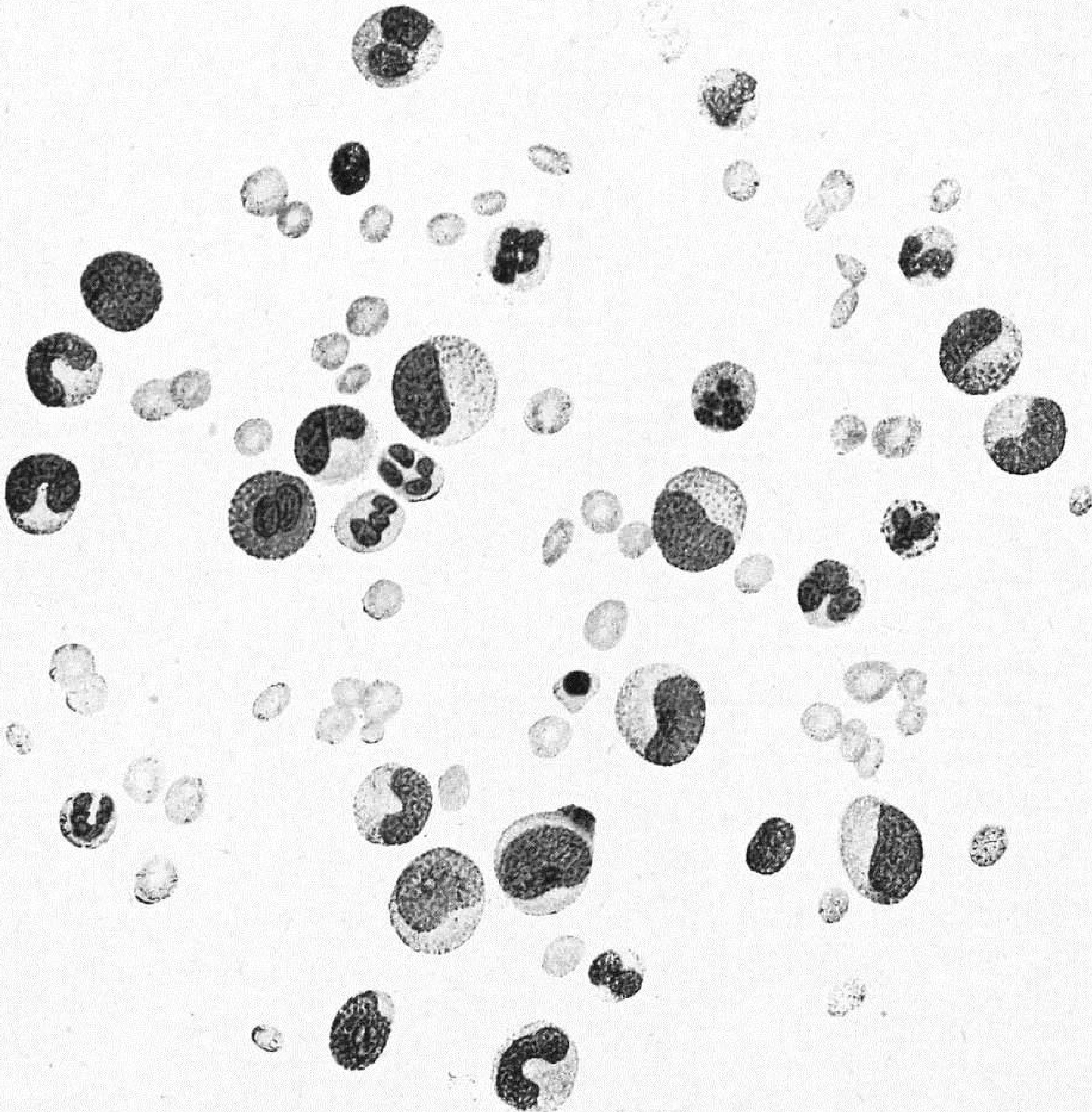
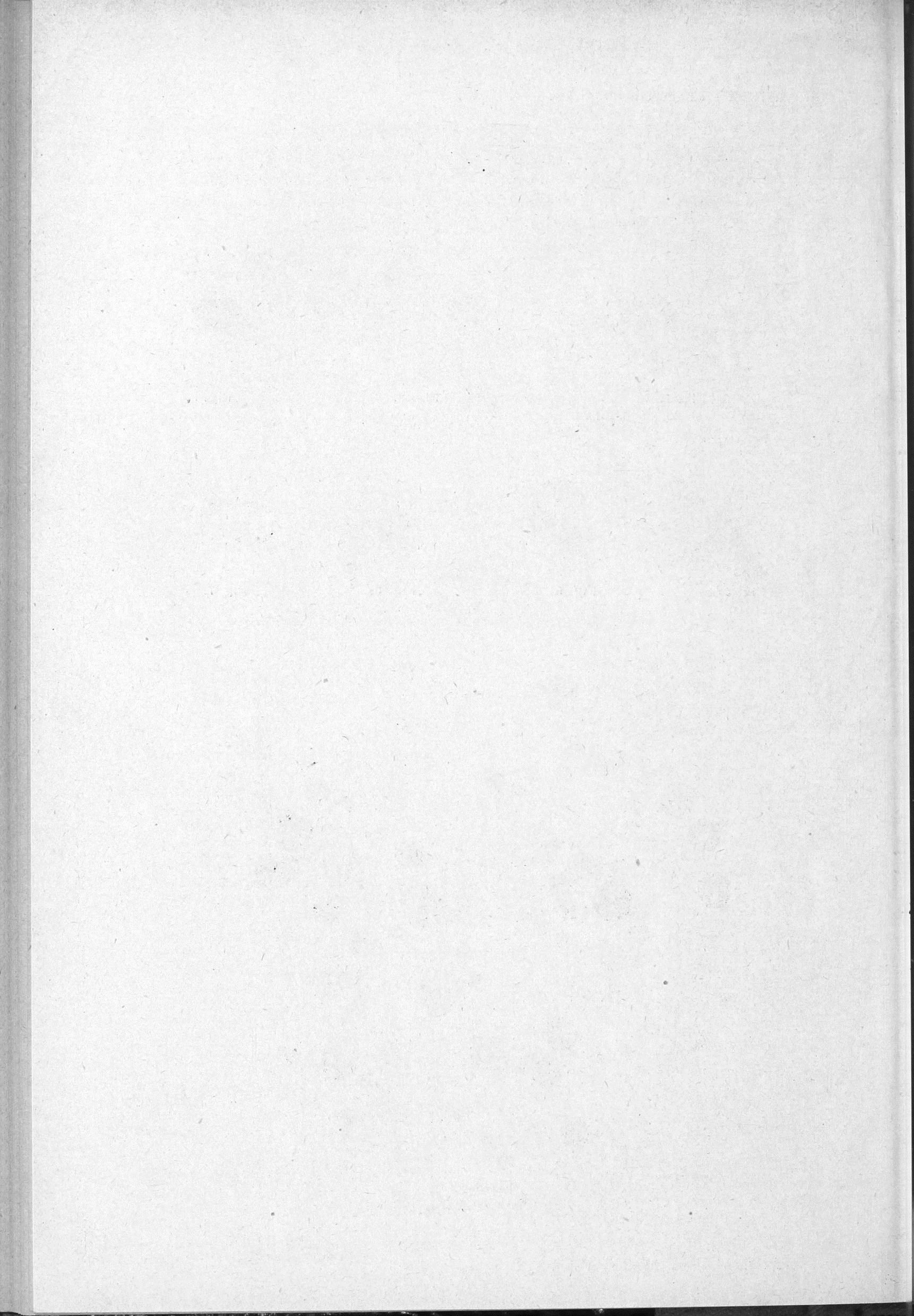


Fig. 8.
SUCCO SPLENICO



Anno XXIX Roma, 1° Luglio 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Lo zucchero del sangue e la funzione protettiva del fegato.

Memoria del prof. PIETRO ALBERTONI.

I. — LO ZUCCHERO DEL SANGUE.

Secondo le esperienze da me fatte nel cane in condizioni naturali, somministrando 50-100 grammi di glucosio per bocca, a digiuno, ed esaminando poi nell'animale sacrificato dopo un'ora la quantità di glucosio scomparsa dal tubo gastroenterico, si trova che nella prima ora il 60 % del glucosio è già stato assorbito. Nella seconda ora l'assorbimento è minore, tale però che quasi tutto il glucosio scompare dal tubo gastroenterico. Lo stesso fatto si ripete per lo zucchero di canna: invece l'assorbimento del lattosio è assai più lento e nella prima ora solo il 30-40 % scompare dal tubo intestinale.

Questi risultati vennero confermati da Rohmann, da Lombroso e da altri. L'assorbimento avviene con rapidità quasi uguale da soluzioni isotoniche e ipertoniche e non dipende dalla tensione osmotica, quantunque possa essere influenzato da essa. Anche la diminuzione della massa del sangue e la temperatura della soluzione non esercitano un'influenza notevole sulla intensità dell'assorbimento (1).

(1) P. ALBERTONI. *Sul contegno e sull'azione degli zuccheri nell'organismo.* Atti dell'Accademia delle Scienze di Bologna, 18 marzo 1888 e Ibidem, febbraio 1901.

Stabilite così in modo preciso le modalità dell'assorbimento, ho potuto ricercare che cosa avvenisse dello zucchero assorbito e più precisamente se e in quale quantità passasse nella circolazione generale, o venisse trattenuto nel fegato, riuscendo così a portare elementi sicuri e fondati all'esame della funzione epatica ed alla questione di interesse pratico della sufficienza e insufficienza epatica. Infatti il regolatore dello zucchero del sangue e il focolaio della nuova produzione di zucchero è il fegato; il quale sta sotto la dipendenza del pancreas, che modera e governa la sua funzione glucogenetica e delle capsule surrenali che la eccitano.

La tensione dello zucchero libero e disciolto nel sangue regola il passaggio dello zucchero dal sangue nei tessuti e nelle orine, e viceversa dal fegato e dai tessuti al sangue. Quando la tensione cresce al di sopra di un certo limite, lo zucchero passa nei tessuti e nelle orine, quando scema, lo zucchero viene ceduto dal fegato accelerandosi la trasformazione del glicogene.

I meccanismi che mantengono la tensione normale dello zucchero nel sangue sono da una parte quelli che valgono a risparmiare lo zucchero in forma di glicogene, dall'altra quelli che regolano il suo consumo.

Il sangue durante il periodo di massimo assorbimento del glucosio e del saccarosio, cioè un'ora circa dopo la somministrazione di 50-100 grammi di zucchero sciolto nell'acqua, contiene da 10-20 centgr. in più di glucosio che nel periodo di digiuno. La quantità di glucosio nel sangue normale oscilla da 80-110 centgr. su mille (1).

Secondo Naunyn, Liefmann e Stern, Williamson ed altri, nei sani è di 0.80-1,20 ‰, ed aumenta nei diabetici da 3-4 volte e più. Liefmann e Stern (2) in 20 persone sane (medici, lavoratori) col metodo di Knapp, hanno trovato come più alto valore normale di glucosio del sangue 1,05 ‰, il più basso 0,65, media 0,86 ‰. Secondo Hirsch, lo zucchero del sangue presenta oscillazioni giornaliere ed i più alti valori si osservano 2 1/2 ore dopo il pasto: osservazione che ci sembra rendere ragione della variabilità dei risultati.

II. — La funzione del fegato rispetto allo zucchero del sangue.

La critica ha già riconosciuto la fallacia del metodo di giudicare della *sufficienza* o *insufficienza epatica* dal passaggio o meno di zucchero nelle orine dopo la somministrazione di una certa quantità del medesimo. Questo giudizio non può essere dato se non in seguito all'esame dello zucchero del sangue, perchè in esso lo zucchero può salire a cifra doppia e tripla del normale prima che si verifichi passaggio di zucchero nelle orine. Inoltre, seguendo detto criterio, si introducono nel giudizio troppi fattori estranei, come la permeabilità

---

(1) P. Albertoni. *Diffusione degli zuccheri nell'organismo animale.* Atti della R. Accademia delle Scienze di Bologna, maggio 1905.

Per tutte le questioni trattate, *vedi*: Albertoni: *Ergebisse der Physiologie,* t. XIV, 1914, e Paul Wolff: *Ergebnisse der Inneren Medizin,* B. XX, 1921.

(2) E. Liefmann und R. Stern. *Ueber Glykaemie und Glykosurie.* Biochemische Zeits., Bd. I, p. 299, 1906.

dei reni, la capacità di eliminazione e di consumo. Tachau ha già giustamente avvertito che non la mancanza di glicosuria alimentare è sufficiente per assicurare che il ricambio dello zucchero sia normale, bensì l'esame della quantità di zucchero del sangue dopo l'assunzione di glucosio. Si sa da v. Noorden che i reni si adattano all'aumento graduale del contenuto di zucchero senza che si produca glicosuria. Nelle ipertonie si trova iperglicemia, ma non glicosuria (Falta); fatto che noi possiamo confermare. Così Eisner e Forster (1) hanno osservato molti casi nei quali anche con più di 3 ‰ di zucchero nel sangue non compariva zucchero nell'orina. Non pare dubbio che si possa avere glicosuria con moderato aumento dello zucchero del sangue e viceversa si possa dare un alto contenuto di zucchero del sangue senza glicosuria.

La determinazione dei limiti della sufficienza e insufficienza epatica col metodo della somministrazione del glucosio non ha dato risultati concordi, sia per il metodo impiegato, sia perchè non si trattava di persone sane, sia perchè si era trascurata la quantità e il grado di concentrazione della soluzione impiegata e la tensione osmotica del sangue.

Tachau (2) in 19 persone sane e giovani dai 16 ai 36 anni trovava una media di 0,86 ‰ con piccole oscillazioni, e un'ora dopo la somministrazione di 100 gr. di glucosio, nessun aumento o aumento lievissimo nello zucchero del sangue; riferendosi però alla media suddetta ed alle sue oscillazioni, ma non determinando in ciascun soggetto lo zucchero del sangue prima e dopo la somministrazione del glucosio. Liefmann e Stern (*l. c.*) in due persone sane dopo la somministrazione di 100 e 200 gr. di glucosio non trovavano aumento di sorta nella quantità dello zucchero del sangue.

Welz (3) ha invece parlato contro la capacità del fegato di mantenere costante il contenuto di zucchero del sangue, perchè ricercando la quantità di zucchero nel plasma del sangue in 10 uomini sani 2-2 1/2 ore dopo un pasto contenente molti amidacei, ha trovato la quantità di zucchero sempre aumentata, talvolta fino al doppio del valore originario. Dopo un copioso pasto di albumina (250 gr. di carne di vitello) non riscontrava quest'iperglicemia.

In realtà le esperienze di Welz contengono molte cause di errore. Prima di tutto non si trattava di persone sane, ma di persone giacenti nello Spedale, che nel giorno dell'esperimento stavano a letto ed alle quali la mattina, a digiuno, si dava un pasto sovrabbondante di idrati di carbonio (200 gr.), cioè 200 gr. di pane, 100 gr. di farina di frumento in zuppa e 100 gr. di patate. La determinazione dello zucchero si faceva nel plasma e 2 1/2 ore dopo il pasto. Esse possono tutt'al più dimostrare che in siffatte condizioni si possono più facilmente superare i limiti di assimilazione.

Più radicale, Staub (4) ha ora sostenuto che si ha nel sano iperglicemia

(1) G. Eisner und. O. Forster. *Zur alimentären Hyperglykämie und Glykosurie*. Berl. Klin. Wochens., 1921, pag. 839.

(2) Tachau. *Ueber alimentäre Hyperglykämie*. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 104, pag. 437.

(3) A. Welz. *Physiologische amylogene Hyperglykämie*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 73, pag. 159, 1913.

(4) H. Staub. *Ueber das Verhalten des Blutzuckers nach perorales Zufuhr Kleine Glukosemengen*. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 91, pag. 44, 1921.

anche per la somministrazione di piccole quantità di glucosio, per es. di 20 grammi di glucosio in 100 di acqua a digiuno. Quest'iperglicemia era pronunciata dopo 20 minuti dall'ingestione e si manteneva ancora dopo mezz'ora, mentre scompariva dopo un'ora. Contro questi risultati si obbietta che le soluzioni somministrate erano ipertoniche e potevano quindi provocare una certa concentrazione del sangue. E sono poi infirmati dai risultati ottenuti quasi contemporaneamente da Maclean e da Wesselow (1), i quali valendosi, invece che del metodo di Bang di cui si era servito Staub, di altro metodo microchimico da loro ideato, hanno trovato che dopo la somministrazione di 50 gr. di glucosio in 150 d'acqua, e ripetendo l'esame ogni mezz'ora per due ore dopo avere somministrato il glucosio, allo stato normale aumentava lo zucchero del sangue in mezz'ora al massimo di 0,16-0,18 ‰ e nelle ore successive tornava normale. Anche dopo ripetute dosi di glucosio l'aumento di zucchero del sangue non superava i limiti precedenti, soltanto la lieve iperglicemia durava di più. L'amido, la farina, le patate si comportavano come il glucosio.

Resta ben ferma adunque e dimostrata la funzione protettiva e regolatrice del fegato per gli idrati di carbonio. Si possono verificare significanti variazioni in dipendenza di condizioni individuali di alimentazione, di ambiente e di lavoro che possono spiegare i risultati di Welz e di Staub.

Le esperienze di Naunyn, di Schöpfer e Seelig che la stessa quantità di zucchero non dà glicosuria se iniettata per le vene meseraiche, ma la dà se iniettato in altre vene del corpo, conservano il loro significato fondamentale. Però nel giudicare della sufficienza o insufficienza epatica bisogna tenere presente la legge che in condizioni normali il fegato, come i reni e il cuore, non funziona al massimo, non spiega le energie di riserva.

III. - Metodi per la ricerca e dosamento dello zucchero nel sangue.

La ricerca del glucosio nel sangue con metodi esatti richiede la separazione di tutte le sostanze estranee, specialmente dell'albumina. A tale scopo furono proposti varii metodi e procedimenti. In occasione del Congresso internazionale di chimica applicata a Roma (1906) io ho esposto i risultati ottenuti coll'esame comparativo dei medesimi, e cioè col metodo del nitrato di mercurio (metodo di Bierry-Portier modificato da Mayer), con quello del solfato di sodio (metodo di Bernard), con quello dell'alcool di Pawy, e con quello del solfato di zinco di Abeles. Con tutti questi metodi, come anche col metodo dell'idrossido di ferro colloidale più di recente proposto da Michaelis e Rona, o con quello di Schenck (precipitazione con soluzione 5 % di sublimato), o con quello di Oppier (2) precipitando l'albumina con acido fosfowolframico, si ottiene certo un liquido puro dal quale sono allontanate tutte le sostanze estranee e che può essere impiegato per la determinazione quantita-

---

(1) Maclean H. and O. L. W. de Wesselow. *The estimation of sugar tolerance.* Berichte ueber die gesamte Physiol., Bd. VII, pag. 61.

(2) B. Oppler. *Zur Methodik der quantitativen Traubenzuckerbestimmung des Blutes.* Zeits. f. phys. Chemie, Bd. 64, pag. 393.

tiva del glucosio secondo Allihin. Però fra questi metodi credo meriti la preferenza quello di Bierry-Portier, modificato da De Meyer (1) che venne usato in tutte le esperienze da me citate e in altri miei numerosi lavori sulla ricerca dello zucchero nei liquidi e nei tessuti animali.

In tutte le esperienze esposte nella presente memoria il sangue cavato col salasso, o, aspirato da una vena del braccio viene versato immediatamente nel reattivo e rimescolato con bastoncino di vetro. Dopo 10' si neutralizza esattamente la miscela con soluzione di NaOH e si aggiungono 50 c.c. di acqua mescolando bene la massa. Si filtra su carta indurita ottenendo un primo filtrato perfettamente limpido e dealbuminato. Si stacca il coagulo raccolto sul filtro e si pesta finamente nel mortaio estraendolo per ben tre volte con 200 c.c. di acqua, filtrando ogni volta sullo stesso filtro, fino ad ottenere una quantità di soluzione di 750 c.c. circa. Questa viene saggiata di nuovo col reattivo mercurico e nel caso che qualche traccia di albumina sia passata, si filtra di nuovo. La soluzione limpida è poi trattata con H_2S fino a saturazione, il precipitato di solfuro mercurico è separato per filtrazione, e l'eccesso di H_2S scacciato a bagno-maria dopo aver aggiunta una quantità di acetato di sodio sufficiente a saturare l'acido nitrico libero. Indi, dopo neutralizzazione, il liquido viene concentrato a bagno-maria fino all'esatto volume di 25 c.c. e su questa quantità viene dosato il glucosio col metodo di Allihn.

Baudouin (2) ha usato, come noi, il nitrato di mercurio per la dealbuminazione e il metodo di Bertrand per il dosamento. Nell'uomo cavava il sangue con una ventosa applicata alla regione lombare. Chiama *coefficiente glicemico* il rapporto delle cifre della glicemia prima e un'ora dopo la somministrazione di 150 gr. di glucosio e conclude che nel sano esiste una certa permeabilità del fegato al glucosio. Essa è relativamente minima.

Il *limite di un'ora,* dopo la somministrazione del glucosio, adottato per esaminare se sia avvenuta o meno iperglicemia, è pienamente giustificato dall'esperienza che in detto periodo di tempo si è compiuto il massimo assorbimento di glucosio e venne già adottato da Tachau, da Baudouin e da altri. Parla in favore di esso l'esperimento di Nonnenbruch, il quale ha veduto che anche per iniezione sottocutanea di glucosio lo zucchero aumenta nel sangue già dopo 10 minuti e raggiunge il massimo dopo un'ora e 1/2 ore, quindi rimane costante.

***

In questi ultimi anni vennero proposti dei metodi microchimici per la determinazione del glucosio del sangue, fra i quali ha acquistato favore e diffusione il metodo di Bang (3) perchè richiede solo l'impiego di 100 milligr. di sangue e quindi permette ripetute e rapide osservazioni. Si può impiegare per ricerche cliniche preliminari e di orientamento, come risulta dalle obbiezioni

(1) J. De Meyer. *Note sur la desalbumination et sur le dosage du glucose dans le sang.* Travaux du Lab. de Physiologie Institut Solvay, t. VI, fasc. 3, pag. 149.

(2) A. Baudouin. *Etude sur quelques glycémies.* Tesi di Parigi, 1908.

(3) Ivan Bang. *Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile.*

di Richter-Quittner. Il metodo di Bang si può riassumere nelle seguenti operazioni:

1° Dealbuminazione con soluzione alcoolica di acetato di zinco (reattivo di Abeles al 2,5 %);

2° Separazione mediante la centrifugazione della parte liquida del precipitato, che viene due volte lavato con alcool;

3° Evaporazione dei liquidi alcoolici e dosamento per titolazione col Fehling, o per polarizzazione.

Lo stesso Bang ha avvertito che dà valori più alti dei metodi ordinari.

Michaelis (1) consiglia di dealbuminare il sangue col calore e l'idrossido di ferro e determinare lo zucchero nel liquido, privato d'albumina, secondo Bertrand. Bastano 1 c.c. di sangue, e questo metodo di microanalisi darebbe risultati più esatti di quello di Bang.

Il metodo microchimico di Bang sembra superato in esattezza anche da quello proposto in questi giorni da Maclean e Wesselow (*l. c.*), per il quale si richiedono solo 0,2 c.c. di sangue cavato da un dito, o dal lobulo dell'orecchio.

Questi metodi microchimici richiedono grande esercizio e diligenza e dànno buoni risultati solo in mano a specialisti.

Le ricerche di Reicher e Stein, di Wacker fondate sul metodo colorimetrico, le prime col reattivo di Mölisch (a- naftolo), le seconde coll'acido fenilidrazinsulfonico, si riferiscono a tutti gli idrati di carbonio e non al solo glucosio e quindi non hanno valore dimostrativo.

Infatti le cifre ottenute da Wacker (2) sono troppo elevate; per l'uomo al mattino a digiuno 0,156 %, e un'ora e 1/4 dopo la somministrazione di 125 gr. di glucosio in 200 c.c. acqua, 0,164 %, cioè un aumento insignificante di zucchero del sangue.

Reichter-Quittner (3) nel suo recente studio di confronto fra metodi macro- e microchimici ha dimostrato la superiorità dei primi, ed ha concluso che il metodo originale di Bang dà valori ora più alti, ora più bassi e che le analisi di controllo mostrano sovente differenze notevoli.

Il nostro metodo elimina tutte le obbiezioni sollevate da Stepp (4) nel suo recente lavoro.

IV. — Esperienze ed osservazioni nel sano e nel malato.

Risulta dalle nostre osservazioni, riassunte nel seguente quadro, che in istato normale nell'uomo adulto il tasso dello zucchero oscilla nel sangue da 0,80-1,10 su mille, ma più spesso sta fra 0,90 e 1,00 ‰. Influiscono sulle

(1) L. Michaelis. *Eine Mikroanalyse des Zuckers im Blut. Biochem.* Zeit., Bd. 69, pag. 166, 1914.

(2) L. Wacker. *Eine Kolorimetrische Blutzuckerbestimmungsmethode.* Zeit. f. phys. Chemie, Bd. 67, pag. 197, 1910.

(3) A. Richter-Quittner. *Zur Methodik der chemischen Blutanalyse.* Biochen. Zeit., Bd. 96, pag. 92, 1919.

(4) W. Stepp. *Kritisch. analytische Betrachtungen und Untersuchungen zur Bestimmung des wahren Blutzucker bei Gesunden und Kranken.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 96, pag. 105, 1921.

oscillazioni fisiologiche l'alimentazione, il lavoro, la temperatura, lo stato del sistema nervoso: noi quindi abbiamo sempre cercato di eseguire le nostre ricerche nelle stesse condizioni, cioè al mattino, a digiuno, in istato di relativo riposo fisico e psichico.

Si cavava il sangue per il primo saggio e si somministrava poi la quantità di glucosio indicata nelle singole osservazioni, cioè da 50 a 100 grammi, e trascorsa un'ora si cavava il secondo saggio di sangue. Questo limite di tempo venne adottato in base al risultato di tutte le esperienze che nella prima ora dall'ingestione avviene il massimo assorbimento dello zucchero.

Che tutto l'argomento meriti un esame approfondito risulta da quanto per es. scrive J. Bauer in Staehlin e Mohr, vol. IV, p. 670: « Un aumento dello zucchero nel sangue finora fu osservato con certezza solo nel Basedow (fino a otto volte il normale: A. Fränkel); mancano i dati pel diabete e per la glicosuria sperimentale ».

Un *aumento di zucchero* nel sangue sarebbe stato osservato da diversi autori in varii stati morbosi. Nella *febbre* venne veduto da Hollinger (1), da Liefmann e Stern, da Tachau (*l. c.*), da Hopkins, senza che esista un rapporto fra l'altezza della temperatura e quella dell'iperglicemia alimentare. L'argomento sarà trattato in maniera speciale da una mia allieva, la dott.ssa Dertil. L'aumento si avrebbe anche, secondo Rolly e Oppermann, se si fa salire la temperatura del corpo col riscaldamento.

Nella *nefrite cronica* si trova una lieve iperglicemia se la nefrite è accompagnata da ipertensione (Neubauer) (2), Heagelberg (3), ma Bing e Jakobsen non hanno trovato nessun rapporto costante fra aumento della pressione sanguigna e aumento dello zucchero del sangue. Secondo Borchardt e Bennigson (4), nelle nefriti croniche non complicate con febbre e uremia si trova un grado leggiero di iperglicemia in tutti i casi nei quali vi sia ritenzione di cloruro di sodio e di azoto. Viceversa la quantità di zucchero del sangue è normale quando è normale anche l'eliminazione di cloruro di sodio e di azoto. La estirpazione dei reni e la legatura dei vasi renali produce iperglicemia (Lewandowsky, Rose).

Nelle *malattie del fegato*, e specialmente nella cirrosi atrofica, l'iperglicemia è stata osservata da Baudouin (*l. c.*), da Tachau, da Frank.

Nel *diabete* l'iperglicemia venne osservata da Liefmann e Stern, da Tachau, da Jacobsen e da altri autori, però con diversità di risultati, anche negativi, ben spiegati da Menke (5); il quale trova che lo zucchero del sangue nei diabetici mostra molte oscillazioni, specialmente in rapporto all'attività di elimi-

---

(1) HOLLINGER. *Ueber Hyperglykämie bei Fieber*. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 92, pag. 219.

(2) E. NEUBAUER. *Ueber Hyperglykämie bei Hochdruknephritis*. Biochem. Zeit., vol. 25, pag. 285.

(3) HEAGELBERG. *Hypertension und Blutzucker*. Berl. Klin. Wochen., 1912, n. 40.

(4) BORCHARDT u. BENNIGSON. *Blutzuckeruntersuchungen bei chronischen Nephritiden*. Münch. Med. Wochens., 1913, n. 41.

(5) MENKE. Deut. Archiv f. Klin. Med., Bd. 114, pag. 209.

nazione dei reni. Liefmann e Stern hanno veduto in generale un aumento nel diabete; in un caso di uremia in diabetico fino a 0,85 %.

Faber e Norgaard videro in diabetici 1/4 d'ora dopo la somministrazione di 100 gr. di glucosio raddoppiata la quantità di zucchero del sangue, e l'aumento quantunque in grado minore, persisteva anche dopo 2 ore.

Nell'*obesità* un'iperglicemia è stata notata da Roth, nell'*avvelenamento da piombo* e nella *colica saturnina* da Tachau, ed in svariate malattie *nervose e mentali* da Heidema (1) che ha fatto numerose osservazioni col metodo di Bang-Kersten (2), e ha veduto prima e dopo l'accesso epilettico un forte aumento dello zucchero nel sangue.

Una *diminuzione di zucchero del sangue* venne trovata in 8 casi di *malattia di Addison* da Bernstein (3), cioè 0,057 % invece di 0,07-0,09 % cifra normale; ed O. Porges trovò spiccata ipoglicemia (fino a 0,033 %), mentre in altre cachessie lo zucchero del sangue si mantiene normale. Diminuzione venne pure trovata nell'*insufficienza della tiroide* (Cushing), nell'*avvelenamento per fosforo* (Frank e S. Isaac), nell'*avvelenamento per idrazina* e negli stati *agonici* (Macleod). Ma probabilmente tutti questi stati rientrano nel campo dell'osservazione di Weiland (4) che una diminuzione dello zucchero del sangue si trova nell'esaurimento estremo.

Da queste osservazioni e dalle tabelle seguenti risulta che nella cirrosi epatica, in cui la funzione della cellula epatica e la circolazione del fegato sono compromesse (casi 13, 16, 17, 18, 20) si è trovato nel sangue quasi sempre una quantità di zucchero superiore al normale e sopratutto la somministrazione del glucosio ha dato subito un grande aumento di zucchero del sangue. Lo stesso fatto si è veduto in un caso di fegato cistico (caso 20) con distruzione della massima parte dell'organo. Invece nella malattia di Hanot (caso 19) nella quale la circolazione portale non è affatto lesa, e la funzione pare esagerata, non avviene aumento di zucchero nel sangue dopo la somministrazione. Siccome noi sappiamo che impedendo la funzione protettiva del fegato colla chiusura totale o parziale della vena porta, si osserva glicosuria alimentare (Bernard, Couturier) (5), così questa ci sembra la più diretta ed ovvia spiegazione dei fatti descritti, senza escludere del tutto che anche i processi di ordinaria trasformazione e consumo dello zucchero siano indeboliti. Sappiamo già infatti che in certe malattie del fegato, nel fegato da stasi, nel carcinoma, nella cirrosi (Heiberg, Labè e Bouchaye) si osserva un aumento del contenuto di zucchero del sangue rispetto al sano (Rohdenburg, Bernhard e Krehbiel; Nonnenbruch e Szyska), che già si presenta dopo iniezioni intra-

(1) S. T. Heidema. *Blutzuckerbestimmung bei physchiatrischen und neurologischen Patienten. Docktordissertation.* Utrecht, 1918.

(2) Kersten. *Ergebnisse zur Frage des elementaren Krampfes.* Zeit. f. ges. Neur. u. Physc., 1921, Bd. 63, pag. 48.

(3) Bernstein. *Ueber Blutzuckergehalt bei Addisonschen Krankeit.* Berl. Klin. Wochen., 1911, n. 40.

(4) W. Weiland. *Deut. Archiv f. Klin. Med.*, Bd. 92, pag. 223, 1907.

(5) Couturier. *De la glycosurie dans les cas d'obstrution totale ou partielle de la veine porte.* Thése de Paris, 1875.

venose di 35,0 glucosio (Thannhauser e Pfitzer) ed esprime, secondo Bang, un disturbo nel ricambio cellulare. E si trova anche nelle anemie gravi, nelle gravi leucemie (Grote). Nel caso 28 di pseudoleucemia della nostra tabella la quantità di zucchero era normale.

I risultati da noi riferiti stanno anche bene in accordo colle modificazioni chimiche che avvengono nella composizione del fegato nelle diverse malattie. G. Hoppe-Seyler (1) ha ora trovato che il peso del fegato, la sostanza secca, il contenuto in albumina sono aumentati nella cirrosi ipertrofica, e molto diminuiti, ridotti anche a meno della metà, nella cirrosi atrofica.

Nel *diabete* (casi 29, 30, 31, 32) la quantità di zucchero è aumentata nel sangue e l'aumento si accresce per la somministrazione di zucchero, ma non esiste parallelismo fra iperglicemia, emissione di zucchero per le orine e gravità della malattia. Così nella De Giacomi (caso 31), il caso più grave fra quelli da noi riferiti, la quantità di zucchero nel sangue era minore che negli altri casi più miti. Sono i prodotti tossici che costituiscono la gravezza della malattia.

In *malattie organiche del sistema nervoso* abbiamo trovato un alto contenuto di zucchero in un caso di paraplegia da trauma del midollo (1,54 ‰) e di glioma del lobo parietale sinistro (1,54 ‰) e nessun accrescimento per somministrazione di zucchero. Per cui si deve ritenere rallentato il ricambio cellulare e conservata la funzione regolatrice epatica. Invece l'aumento si è veduto da 0,96 a 1,67 ‰ in un caso di sclerosi laterale amiotrofica e in un caso di paraplegia da trauma da 0,91 a 1,29.

Nelle *lesioni della pituitaria* (casi 21, 22, 24, 25) la tolleranza per il glucosio è diminuita e la somministrazione produce una notevole iperglicemia. Nella malattia di Basedow (caso 27), la cifra del glucosio era alta (gr. 1,39‰), ma non cresceva per la somministrazione di zucchero.

Nelle malattie renali secondo le osservazioni fatte da un mio allievo, il dott. Orsi, in alcuni casi la cifra del glucosio era bassa, ma saliva facilmente per l'assunzione di glucosio.

V. — Conclusioni.

Lo studio delle oscillazioni che può presentare lo zucchero del sangue in istato normale e patologico è il solo razionale ed atto a chiarire le questioni che si riferiscono al ricambio di detta sostanza nell'organismo. Le esperienze da noi riferite stabliscono le condizioni nelle quali si produce la glicemia per la somministrazione di una determinata quantità di zucchero e gli stati morbosi in cui più facilmente si osserva. Risulta ben evidente la superiorità di questo metodo rispetto a quello in uso che si vale dello studio della glicosuria.

Iperglicemia senza glicosuria per somministrazione di zucchero abbiamo veduto in varii casi di cirrosi epatica, in un caso in cui il tessuto del fegato

(1) G. Hoppe-Seyler. *Ueber die Zusammensetzung der Leber, besonders ihren Eiweissgehalt, in Krankheiten.* Zeit. f. phys. Chemie, Bd. 116, pag. 67, 1921.

Persona esaminata 1	Diagnosi 2	Quantità di sangue esaminata e glucosio trovato 3	Zucchero somministrato 4
1. M. B., d'anni 45	Sano	gr. 18 di sangue gr. 0,93 0/00	100 gr.
2. L. M. d'anni 34	Id.	gr. 16 di sangue p. 1,01 0/00	100 gr.
3. D. N. d'anni 27	Id.	gr. 12 di sangue gr. 0,97 0/00	100 gr.
4. A. F. d'anni 38	Id.	gr. 14 di sangue gr. 0,85 0/00	100 gr.
5. D. A. d'anni 23	Id.	gr. 0,98 0/00	100 gr.
6. Toselli Giovanni, d'anni 28. Cavarzere.	Id.	in gr. 27 di sangue gr. 0,0277 di glucosio 1,02 0/00	—
7. Idem	Id.	in gr. 11 di sangue gr. 0,012 di glucosio 1,09 0/00	—
8. Idem	Id.	in gr. 17 di sangue gr. 0,01665 di glucosio 0,97 0/00	gr. 50 glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
9. Idem	Id.	in gr. 21 di sangue gr. 0,01896 di glucosio 0,90 0/00	gr. 100 glucosio puro Erba in 250 cc. di acqua
10. Torri Calisto, d'anni 24 . .	Paraparesi da trauma del midollo	in gr. 11,2 di sangue gr. 0,016 di glucosio 1,45 0/00	gr. 76 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
11. Chianzulo Michele, d'anni 33. Pugliese.	Paraplegia da trauma del midollo	in gr. 11,5 di sangue gr. 0,0105 di glucosio 0,91 0/00	gr. 94 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
12. Marolli Giuseppe, d'anni 24. Coriano.	Glioma del lobo parietale sinistro	in gr. 7 di sangue gr. 0,0108 di glucosio 1,54 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
13. Bombana Fioravante, d'anni 16.	Compressione della cava ascendente da probabile neoplasia delle ghiandole retroperitoneali	in gr. 22 di sangue gr. 0,0243 di glucosio 1,10 0/00	gr. 76 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
14. Romagnoli Maria, d'anni 36. Castel S. Pietro.	Sclerosi laterale amiotrofica	in gr. 11,5 di sangue gr. 0,0113 di glucosio 0,96 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
15. Cannella Angelo, d'anni 24.	Splenomegalia primitiva di origine criptogenetica	in gr. 23 di sangue gr. 0,0253 di glucosio 1,10 0/00	gr. 76 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
16. Lorenzetti Enrico, d'anni 63.	Cirrosi epatica, liquido nell'addome globoso, milza ingrandita, fegato piccolo; diarrea facile da anni	in gr. 11 di sangue gr. 0,013 di glucosio 1,18 0/00	gr. 76 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
17. Formica Tomaso, d'anni 40.	Cirrosi epatica, forma mite, in via di miglioramento	in gr. 12 di sangue gr. 0,016 di glucosio 1,33 0/00	gr. 76 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
18. Antenori Dino, d'anni 38. Ravenna.	Cirrosi epatica grave	in gr. 9,5 di sangue gr. 0,0139 di glucosio 1,46 0/00	gr. 94 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
19. Fiora Olga, d'anni 29. Bologna.	Epatite di Hanot	in gr. 17,5 di sangue gr. 0,023 di glucosio 1,31 0/00	gr. 94 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
20. F. Elisa, d'anni 60. Zola Predosa.	Fegato cistico. Rene cistico bilaterale. Cistoma ovarico sinistro	in gr. 19 di sangue gr. 0,02219 di glucosio 1,16 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua

Tempo trascorso Quantità di sangue esaminata e glucosio trovato	Differenza prima e dopo la somministrazione dello zucchero	Orine	Osservazioni
5	6	7	8
gr. 17 di sangue un'ora, gr. 0,98 0/00	+ 0,05	—	Pressione 145.
gr. 13 di sangue un'ora, gr. 1,12 0/00	+ 0,11	—	Pressione 138.
gr. 13 di sangue un'ora, gr. 1,02 0/00 di glucosio	+ 0,05	—	Pressione 140.
gr. 12 di sangue un'ora, gr. 1,02 0/00	+ 0,17	—	Pressione 155.
gr. 12,50 di sangue un'ora, gr. 1,15 0/00	+ 0,17	—	Pressione 138.
—	—	Non contenevano zucchero	9 agosto 1918. Sta coricato in letto. Pressione in mm. Hg. 135-140.
—	—	Nessuna traccia di zucchero	18 dicembre 1918.
dopo un'ora in gr. 14 di sangue gr. 0,0138 di glucosio 0,98 0/00	+ 0,01	23 gennaio 1919 - Nessuna traccia di zucchero	—
dopo 90' in gr. 20 di sangue gr. 0,0188 di glucosio 0,94 0/00	+ 0,04	6 febbraio 1919 - Nessuna traccia di zucchero	—
dopo un'ora in gr. 11 di sangue gr. 0,0154 di glucosio 1,40 0/00	— 0,05	—	Questo malato stava quasi sempre coricato o seduto.
dopo un'ora in gr. 13 di sangue gr. 0,0168 di glucosio 1,29 0/00	+ 0,38	—	L'individuo sta bene, ma si muove poco.
dopo un'ora in gr. 23 di sangue gr. 0,0355 di glucosio 1,54 0/00	—	Nessuna traccia di zucchero nè prima nè dopo l'esperienza	—
dopo un'ora in gr. 28 di sangue gr. 0,048 di glucosio 1,71 0/00	+ 0,61	—	Segni di stasi epatica.
dopo un'ora in gr. 11,5 di sangue gr. 0,01126 di glucosio 1,67 0/00	+ 0,71	Nessuna traccia di zucchero	Fenomeni di atrofia, di paralisi e di contratture specialmente alle mani e alle braccia. Pressione 143.
dopo 90' in gr. 12 di sangue gr. 0,0172 di glucosio 1,43 0/00	+ 0,33	Nessuna traccia di zucchero	Uomo robustissimo, atletico, che al di fuori della splenomegalia d'origine ignota, si mostrava perfettamente sano. Pressione 140.
dopo un'ora in gr. 13 di sangue gr. 0,0253 di glucosio 1,94 0/00	+ 0,76	Piuttosto scarse e senza zucchero	Bevitore di liquori e di vino. Wassermann negativa. Leggero ittero. Appetito buono.
dopo un'ora in gr. 10,5 di sangue gr. 0,020 di glucosio 1,90 0/00	+ 0,57	—	Pressione arteriosa 130.
dopo un'ora in gr. 19 di sangue gr. 0,0451 di glucosio 2,37 0/00	+ 0,91	—	Il malato è affetto da grave cirrosi con ascite; si nutre giornalmente di litri 1 1/2 di latte, 2 uova, 2 brodi. La presente esperienza è stata eseguita 2 giorni dopo la paracentesi.
dopo un'ora in gr. 11 di sangue gr. 0,0154 di glucosio 1,40 0/00	+ 0,09	Nessuna traccia di zucchero nelle urine	Pressione arteriosa 106.
dopo un'ora in gr. 8 di sangue gr. 0,01813 di glucosio 2,26 0/00	+ 1,10	Esaminate prima e dopo l'esperienza: nessuna traccia di zucchero	La diagnosi è stata fatta sul cadavere, dove si è trovato il fegato ridotto in una serie innumerevole di cisti.

Persona esaminata 1	Diagnosi 2	Quantità di sangue esaminata e glucosio trovato 3	Zucchero somministrato 4
21. Quadri Emma, d'anni 23. Bologna.	Sindrome endocrina con ipertensione arteriosa, fibrosi arterocapillare diffusa	in gr. 19 di sangue gr. 0,019 di glucosio 1 0/00	gr. 94 di glucosio puro Erba in 200 cc. di acqua
22. Gulbuni Egisto, d'anni 18. Mercato Saraceno.	Ipopituitarismo. Malattia di Fröhlich	in gr. 28 di sangue gr. 0,0248 di glucosio 0,88 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
23. Caprara Ida, d'anni 30 . .	Linfosarcoma	in gr. 20 di sangue gr. 0,0207 di glucosio 1,03 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
24. Scalpellini Maria, d'anni 30.	Acromegalia da tumore dell'ipofisi	in gr. 11 di sangue gr. 0,0131 di glucosio 1,19 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc di acqua
25. Nicolardi Clelia, d'anni 40 .	Tumore dell'ipofisi. Glicosuria	in gr. 11 di sangue gr. 0,01778 di glucosio 1,61 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua distillata
26. Bonora Olivo, d'anni 47 . .	Morbo bronzino	in gr. 11 di sangue gr. 0,01302 di glucosio 1,20 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua distillata
27. Curtola Maria, d'anni 51. S. Lucia di Piave.	Morbo di Basedow grave	in gr. 24 di sangue gr. 0,03336 di glucosio 1,39 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
28. Frate Luigi, d'anni 44. Udine	Pseudoleucemia	in gr. 30 di sangue gr. 0,025 di glucosio 0,83 0/00	—
29. Casali Andrea, d'anni 70. Bologna.	Diabete mellito	in gr. 12,5 di sangue gr. 0,0288 di glucosio 2,30 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
30. Quadri Augusto, d'anni 43. Loiano.	Diabete mellito grave	in gr. 12 di sangue gr. 0,0361 di glucosio 3,01 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
31. De Giovanni Giannina, d'anni 33. Novara.	Diabete pancréatico	in gr. 25 di sangue gr. 0,0472 di glucosio 1,88 0/00	—
32. Poggioli Alfonso, d'anni 60.	Arterio-sclerosi generale. Diabete pancreatico	in gr. 17 di sangue gr. 0,03336 di glucosio 1,96 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
33. Benazzi Francesca, d'anni 30	Sclerodermia diffusa	in gr. 7 di sangue gr. 0,010746 di glucosio 1,53 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua distillata
34. Gazzani Maria, d'anni 19 .	Tubercolosi della pleura, del pericardio e del peritoneo. Malattia di Pick	in gr. 7 di sangue gr. 0,00973 di glucosio 1,39 0/00	gr. 50 di glucosio puro Erba in 100 cc. di acqua
35. Pasquali Tomaso, d'anni 40. Udine.	Catarro bronchiale. Asma bronchiale. Insufficienza della mitrale. Splenomegalia da malaria pregressa	in gr. 16 di sangue gr. 0,0177 di glucosio 1,1 0/00	—

Tempo trascorso Quantità di sangue esaminata e glucosio trovato	Differenza prima e dopo la somministrazione dello zucchero	Orine	Osservazioni
5	6	7	8
dopo un'ora in gr. 19 di sangue gr. 0,0343 di glucosio 1,80 0/00	+ 0,80	—	Pressione 175-180.
dopo un'ora in gr. 17 di sangue gr. 0,0243 di glucosio 1,42 0/00	+ 0,54	—	Pressione arteriosa 142.
dopo un'ora in gr. 18 di sangue gr. 0,0263 di glucosio 1,46 0/00	+ 0,43	Non hanno presentato zucchero nè prima nè dopo l'esperienza	—
dopo un'ora in gr. 14 di sangue gr. 0,0175 di glucosio 1,25 0/00	+ 0,06	Nessuna traccia di zucchero nè prima nè dopo l'esperienza	La malattia è manifesta ed è cominciata da alcuni anni. Pressione 207.
dopo un'ora in gr. 19 di sangue gr. 0,04845 di glucosio 2,54 0/00	+ 0,93	A dieta comune conteneva zucchero, che scompariva a dieta di verdure, latte, uova. Dopo l'esperienza, comparve zucchero gr. 5,26 nelle 24 ore	Pressione arteriosa 190.
dopo un'ora in gr. 8,5 di sangue gr. 0,01302 di glucosio 1,53 0/00	+ 0,33	Nessuna traccia di glucosio	Colorito bronzino pronunziato. Pressione 131-133.
dopo un'ora in gr. 22 di sangue gr. 0,0314 di glucosio 1,37 0/00	— 0,02	—	Si tratta di un caso grave di Basedow esordito nella fuga per l'invasione. Pressione 155.
—	—	Nessuna traccia di glucosio nelnelle urine	Pressione sanguigna 92-95 mm. Hg., Riva-Rocci.
dopo un'ora in gr. 14 di sangue gr. 0,038 di glucosio 2,71 0/00	+ 0,41	Il malato è digiuno dalla sera precedente. Prima dell'ingestione di glucosio: quantità cc. 125 p. s. 1037 zucchero 57,66 0/00, urea 19,56 0/00, cloruri 11,115. Dopo due ore dall'ingestione di glucosio: quantità cc. 150 p. s. 1037, zucchero 62,50 0/00, urea 19,76 0/00, cloruri 9,36	Si trattava di un diabete nel quale riducendo l'introduzione di idrati di C. senza sopprimerli, lo zucchero nelle urine si riduceva a pochi grammi.
dopo un'ora in gr. 13 di sangue gr. 0,0583 di glucosio 4,48 0/00	+ 1,47	Il malato era digiuno dalla sera precedente. Nella notte precedente l'esperienza: p. s. 1028, zucchero 20 0/00, assenza di acetone e di acido acetacetico. Due ore dopo l'esperienza: p. s. 1028, zucchero 20,57 0/00, assenza di acetone e acido acetacetico	La malattia preesisteva da mesi anche con limitazione della dieta.
—	—	Contengono sempre acetone e acido acetacetico	La malattia preesiste da mesi con grande dimagramento, eliminazione di zucchero anche con dieta diabetica. È morta dopo alcuni mesi in conseguenza del diabete.
dopo un'ora in gr. 16 di sangue Quantità di sangue esaminata 2,84 0/00	+ 0,88	Non contengono acetone. La quantità di zucchero oscilla sui gr. 30	Segni palesi di arteriosclerosi; probabile arteriosclerosi del pancreas.
dopo un'ora in gr. 5 di sangue gr. 0,01023 di glucosio 2,04 0/00	+ 0,51	Nessuna traccia di zucchero	La malattia è molto pronunciata alle mani, alla faccia, ai muscoli e alle articolazioni. Pressione arteriosa 125.
dopo un'ora in gr. 12 di sangue gr. 0,0157 di glucosio 1,30 0/00	— 0,09	Nessuna traccia di zucchero	—
—	—	Nessuna traccia di glucosio nelle orine	Pressione arteriosa mm. Hg. 132, Riva-Rocci.

era quasi distrutto da cisti; e così pure in numerosi casi di lesioni nervose organiche, in malattie renali e in altri processi morbosi.

La funzione protettiva e regolare del fegato rispetto allo zucchero viene con queste osservazioni confermata. Essa apparisce, entro certi limiti, quasi perfetta nell'individuo sano.

Ma poichè la somministrazione di zucchero determinava iperglicemia anche in varie malattie nelle quali la funzione del fegato risultava normale, si deve ritenere che a regolare la tolleranza per lo zucchero intervengano anche altri fattori sia che agiscano indirettamente sul fegato, o in altre maniere finora ignote.

I metodi microchimici per la determinazione dello zucchero del sangue hanno un valore relativo e di orientamento. Il metodo che fornisce i risultati più esatti è quello col nitrato di mercurio e dosamento secondo Allihn.

II.

R. Istituto di Clinica Medica di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

STUDI SULLA GLICEMIA

per il dottor Silvestro Silvestri, assistente.

Sommario. — Cenno storico - Metodi di esame - La glicemia nell'uomo normale - Iperglicemia alimentare e suo valore semeiologico - Iperglicemia e diabete - Iperglicemia adrenalinica - La glicemia nei vari stati morbosi.

CENNO STORICO.

La presenza di zucchero nel sangue fu dimostrata dapprima nel sangue del diabetico. Il medico inglese Dobson, che insieme al farmacista Pool nel 1775 isolò lo zucchero dalle urine di un diabetico, trovò che anche il siero del diabetico aveva sapore dolce, e ne concluse che lo zucchero eliminato con l'urina non era formato nel rene, ma si trovava nel sangue.

L'esistenza di zucchero nel sangue del diabetico fu però poi negata nel 1803 da Nicolas e Gaudeville, nel 1811 da Wolleston, nel 1825 da Vauquelin e Ségalas, nel 1826 da Soubeiran.

Nel 1836 però Ambrosiani, farmacista di Milano, ottenne dal sangue di un diabetico dei cristalli incolori con i caratteri dei cristalli di glucosio; dimostrò anche che con il lievito di birra l'estratto di sangue del diabetico presentava fermentazione alcoolica.

Cl. Bernard non dette valore a queste ricerche di Ambrosiani perchè, avendo il farmacista usato chiara di uova per chiarificare il liquido da lui esaminato, egli riteneva che lo zucchero dimostrato potesse essere contenuto nel bianco d'uovo.

Con il metodo di Ambrosiani Mac Gregor nel 1837 trovò zucchero nel sangue di un gran numero di diabetici e in quello di soggetti sani nutriti di vegetali. Già nel 1827 Tiedmann e Gmelin avevano dimostrato zucchero nel chilo di animali esaminato durante la digestione e nutriti di sostanze ricche di amido. Questi reperti facevano ritenere come accertato in modo assoluto che lo zucchero del sangue derivasse solo dall'alimentazione con vegetali.

Le ricerche di Tiedmann e Gmelin furono controllate da numerosi ricercatori, ricordiamo specialmente Thompson (1845), Frerichs (1846), Magendie (1847), i quali giunsero alle seguenti conclusioni:

a) il sangue dopo digestione di sostanze amilacee contiene tracce di zucchero, che si possono rilevare col metodo della fermentazione o della riduzione;

b) nel diabete lo zucchero del sangue è assai più abbondante che in condizioni normali;

c) lo zucchero del sangue è zucchero alimentare riassorbito.

Nulla allora si sapeva della glicogenesi.

Nel 1848 Cl. Bernard dimostrò per il primo che il fegato di un cane nutrito esclusivamente di carne conteneva zucchero, e pose quindi il quesito della formazione dello zucchero nell'organismo. Questo fatto constatato dal Bernard dette origine a discussioni vivaci ed a numerose ricerche, che per le insufficienti tecniche analitiche adoperate non sempre dettero risultati esatti. Nel 1853, dopo sei anni dai suoi primi lavori, il Bernard sosteneva ancora che nel cane a digiuno la sostanza zuccherina trasportata per le vene sovraepatiche scompariva completamente subito dopo la mescolanza del sangue sovraepatico col sangue delle cave. Egli diceva che lo zucchero si riscontra nel tessuto epatico e nei vasi che vanno dal fegato ai polmoni, ma non più in là. « *Il n'y en a pas trace dans le sang des artères ou des veines du système général, ni dans celui de la veine porte* ». Solo nelle prime due o tre ore dopo la digestione lo zucchero non distrutto oltrepassando i confini della circolazione del polmone passa nel sangue delle arterie e delle vene.

Le osservazioni di Cl. Bernard non tutte esatte furono combattute dal Figuier (1855-1857), il quale dimostrò che lo zucchero esisteva nel sangue della circolazione generale e in quello della vena porta due ore dopo il pasto, in un cane nutrito di carne, e che il sangue delle vene epatiche non ne conteneva di più di quello degli altri. In base a questi reperti egli negò la glicogenesi epatica.

Cl. Bernard combattè il fatto che nella circolazione generale si trovasse zucchero e tacciò di inesattezza le ricerche di Figuier. Le conclusioni di Bernard furono confermate da una commissione dell'Istituto. Su questi fatti si accese una polemica che assunse anche carattere violento.

Finalmente nel 1856 comparve il lavoro di Chauveau che metteva in luce in maniera indiscutibile una serie di fatti fondamentali, importantissimi. Chauveau trovò che durante il digiuno, anche prolungato, si trova zucchero nel siero sanguigno dei vasi della grande circolazione, in maggior quantità nel sangue arterioso che nel venoso, e che se ne trova anche nella linfa. Dimostrò anche che il contenuto in zucchero del sangue può considerarsi come costante e indipendente dalla dieta. Anche dopo prolungato digiuno resta invariato.

Questi reperti di Chauveau furono combattuti e ritenuti senza alcun valore.

In questo periodo, mentre i ricercatori discutevano sulla presenza e sul valore dello zucchero nel sangue Cl. Bernard fece la memorabile scoperta del glicogeno, scoperta che fece modificare le teorie scientifiche del tempo e segnò l'inizio delle moderne vedute sull'importante problema del ricambio degli idrati di carbonio.

Nel 1855 Cl. Bernard fece il famoso esperimento del *fegato lavato* e trovo che il fegato liberato dal sangue forma continuamente zucchero: egli ne dedusse che il fegato staccato dal corpo continua la sua vitale glicogenesi. Poichè immediatamente dopo la lavatura il fegato non conteneva zucchero si doveva pensare che in esso doveva essere contenuta una sostanza madre da cui si formava lo zucchero. Lehmann credette che questa sostanza madre fosse la fibrina, Frerichs le sostanze albuminoidi, Schmidt i grassi, ma nel 1857 Cl. Bernard dimostrò che la sostanza madre era l'amido animale, che chiamò glicogeno. Egli considerava la funzione glicogenetica del fegato come una secrezione: il fegato formava zucchero il quale era bruciato nel polmone. Le sue famose esperienze con la puntura del quarto ventricolo provano i rapporti che intercedono fra la funzione glicogenetica ed il sistema nervoso. L'interpretazione però di queste classiche esperienze, che hanno formato la base per le ulteriori ricerche sulla patogenesi del diabete, ancor oggi non appare così semplice come sembrò allo stesso Bernard.

Mentre queste fondamentali scoperte di Cl. Bernard richiamavano tutta l'attenzione degli scienziati del suo tempo, la questione sollevata da Chauveau sulla presenza dello zucchero nel sangue normale era stata quasi dimenticata. Schiff nel 1859 e in un successivo lavoro nel 1866, Mac Donnal nel 1864, Pavy nel 1869, pubblicarono osservazioni in base alle quali negarono la presenza dello zucchero nel sangue normale. Dal 1869 però furono pubblicate numerose monografie le quali dimostrarono in modo inconfutabile la presenza e la quantità dello zucchero nel sangue normale. Tieffenbach (1869), Bock e Hoffmann (1874), Abeles (1875), V. Mering (1877) ed altri trovarono valori corrispondenti a quelli di Chaveau. Anche Cl. Bernard (1876-77) e Pavy (1878) pubblicarono analisi concordanti con i dati di Chaveau. Tutti questi ricercatori eseguirono le loro analisi con il metodo di Fehling, le cui cause di errore erano ancora ignote.

Stabilita la presenza dello zucchero nel sangue normale si cercò di determinare se si trattava di glucosio o di altri zuccheri. Cantani (1876) nega che lo zucchero del sangue sia destrosio, Abeles, Ewald (1875), Külz (1876) trovarono che si trattava di zucchero destrogiro, Segeen (1884) potè infine dimostrare con la fermentazione, la riduzione, il polarimetro, che lo zucchero del sangue era glucosio. Pickard (1892) isolò l'osozone del sangue identificandolo per glucosazone. Lo zucchero che circola nel sangue è quindi glucosio.

Non sappiamo però se circoli come tale in semplice soluzione o in forma colloidale o in combinazione con altre sostanze, come suppone Pavy.

Da circa un decennio si è scoperta una combinazione della lecitina col glucosio, la *iecorina,* trovata prima da Drechsel nel fegato e che in seguito fu riscontrata nel sangue da Baldi, Jacobsen e Bing. La *iecorina* però non sembra

avere grande importanza come veicolo dello zucchero. Ascher, Schenek, Michaelis e Rona ritengono che il glucosio circoli nel sangue in soluzione senze essere legato ad altre sostanze. Lépine ha trovato che nel sangue oltre allo *zucchero libero* vi è una certa quantità di zucchero che si trova in uno stato di combinazione non molto stabile e che egli chiama *zucchero virtuale*. Egli ha dimostrato che nel sangue *in vitro* lo zucchero libero può aumentare anche se si impedisce la glicolisi, e che il sangue della carotide conterrebbe più zucchero libero che il sangue del ventricolo destro. Lo zucchero libero sarebbe dovuto allo sdoppiamento dello zucchero virtuale del sangue per un fermento dell'organismo.

In questi ultimi anni le ricerche si sono seguite numerose e la glicemia è stata studiata nelle varie condizioni fisiologiche e nei molteplici stati morbosi.

Lo studio dello zucchero nel sangue è stato riconosciuto di grande importanza specialmente nel diabete e la clinica del diabete ha trovato nello studio della glicemia un grande aiuto.

METODI DI ESAME.

La determinazione dello zucchero del sangue deve essere proceduta dall'al lontanamento di quei componenti del sangue, e specialmente l'albumina, che altererebbero i risultati analitici. Difficoltà tecnica non lieve, se si tien conto della piccola quantità di liquido in esame, e della necessità che la dealbuminazione sia rapida e completa.

I metodi più antichi, cominciando da quelli adoperati da Cl. Bernard, sono basati sulla precipitazione delle albumine per mezzo dell'ebollizione, dell'alcool, di soluzioni bollenti di solfato sodico, di reattivi mercurici. Tra i metodi più recenti sono quelli con il ferro colloidale, con l'acido fosfo-wolframico, il trattamento a caldo con soluzioni di cloruro sodico o potassico, e fosfato acido di potassio, con il tungstato sodico.

Per la determinazione del glucosio, poichè le quantità di zucchero da dosare sono piccolissime, non è possibile adoperare metodi polarimetrici o i metodi che determinano lo zucchero dalla quantità di anidride carbonica o di alcool sviluppatisi per fermentazione. Affinchè con questi metodi si abbiano risultati esatti è necessario che i liquidi, di cui si vuol determinare il glucosio, ne contengano in certa quantità e che il volume del liquido in esame non sia troppo piccolo.

Per la determinazione di piccole quantità di glucosio si prestano meglio i metodi basati su le proprietà riduttive del glucosio.

Ricordiamo in primo luogo i metodi basati sulla riduzione del liquido cupro-alcalino, reazione su cui si fondano i metodi più usati di Bertrand, di Bang, di Folin e Wu. Se a un liquido cupro-alcalino si aggiunge del glucosio e si riscalda si forma per riduzione dell'ossido rameico un precipitato rosso di ossido ramoso Cu_2O. Questa reazione di ossidazione non è però semplice, ma complessa. Nella pratica si ammette che a una data quantità di ossido ramoso formato corrisponda sempre una data quantità di glucosio, ma in realtà ciò non

è esatto, variando la quantità di ossido ramoso con le condizioni di concentra zione dello zucchero riduttore e la durata dell'ebollizione. È necessario quindi eseguire le reazioni in determinate condizioni sperimentali se si vogliono evitare le cause di errore. Ed è necessario perciò fare le determinazioni osservando esattamente le condizioni stabilite di concentrazione, di riscaldamento, di durata di ebollizione, e solo quando queste condizioni saranno state esattamente seguite si potranno avere risultati attendibili.

Il modo più semplice per eseguire una determinazione di glucosio sarebbe il seguente: a una data quantità di liquido cupro-potassico, del quale è stato determinato il titolo nei rapporti del glucosio, si aggiunge, quando il liquido cupro-potassico è portato all'ebollizione, il liquido in esame fino ad aversi la totale decolorazione. È logico che, essendo stato determinato l'equivalente in glucosio per ogni cmc. del liquido cupro-potassico adoperato, si dedurrà facilmente il tasso di glucosio del liquido in esame. In questo metodo però la difficoltà principale è lo stabilire il punto esatto quando la riduzione termina. Con gli altri metodi invece si aggiunge al liquido cupro-alcalino un volume esattamente misurato della soluzione da titolare e che contenga una quantità di zucchero insufficiente a ridurre tutto l'ossido rameico. Si porta all'ebollizione mantenedo l'ebollizione per un numero di minuti determinato, e dopo l'ebollizione si ha un liquido parzialmente decolorato che contiene un precipitato di ossido ramoso. Si può raccogliere questo ossido ramoso e determinarne il rame sia col metodo ponderale, sia col metodo volumetrico, sia col metodo colorimetrico. Per il metodo ponderale si può seguire il metodo di Soxhlet che pesava Cu_2O, di Allihn che riduceva Cu_2O per mezzo dell'idrogeno e pesava quindi il rame metallico, di Morel che scioglie Cu_2O nell'acido nitrico e dosa il rame per elettrolisi.

Nel metodo di Bertrand e di Ivar Bang si determina il rame volumetricamente. Nel metodo di Bertrand si raccoglie l'ossido ramoso, si scioglie in una soluzione solforica di solfato ferrico di cui una parte passa allo stato ferroso. Si dosa per mezzo di una soluzione di permanganato il sale ferroso, e da questo dosaggio si deduce la quantità del rame e quindi dello zucchero.

Nel metodo di Ivar Bang si ossida l'ossido ramoso per mezzo dell'acido iodico, si dosa l'eccesso di acido iodico in presenza di ioduro di potassio titolando con una soluzione di iposolfito lo iodio liberato. Dalla quantità dell'iposolfito adoperata si può risalire alla quantità dello zucchero.

Nel metodo di Folin e Wu si determina l'ossido ramoso colorimetricamente.

L'ossido ramoso sciolto nell'acido cloridrico con un reattivo fosfomolibdotungstico dà una colorazione bleu la cui intensità può essere calcolata con un colorimetro.

In un'altra serie di metodi non si dosa il rame ridotto, ma il rame rimasto in soluzione allo stato rameico. Nel metodo di Lehmann si dosa il rame facendo agire sul solfato rameico lo ioduro di potassio, si forma solfato di potassio e ioduro ramoso, si libera dello iodio il quale viene dosato per mezzo dell'ipo solfito.

Alcuni AA. invece dei metodi di riduzione dell'ossido rameico hanno cer-

cato di adoperare, per determinare il glucosio, metodi basati sulla riduzione di altri corpi. Knapp ha usato soluzioni alcaline di sali di mercurio, Henderson soluzioni ammoniacali di argento.

I metodi colorimetrici di Lewis, Benedict, Myers, Bayley, Epstein sono basati sulla riduzione per il glucosio dell'acido picrico in acido picramico che dà una colorazione rossa, e sulla comparazione per mezzo di un colorimetro con soluzioni titolate.

Questi metodi colorimetrici presentano certamente una causa di errore in dipendenza del fattore individuale che nel paragonare l'intensità del colore della soluzione in esame varia da osservatore ed osservatore. Inoltre tali metodi, specialmente in condizioni patologiche, danno sicuramente cifre più elevate, di quelle calcolate con i metodi chimici.

Mergulis e Jahr hanno dimostrato che la presenza di creatinina influisce notevolmente nell'intensità della colorazione, aumentando quindi i valori reali della glicemia. Secondo questi AA. se il metodo può essere usato nel sangue normale (nel quale la creatinina non supera i tre milligrammi per cento) non dà però risultati esatti in condizioni patologiche, potendo la creatinina in molti stati morbosi raggiungere anche quaranta milligrammi per cento.

Anche Folin recentemente ha dimostrato che i metodi al picrato sono soggetti a cause di errore, specialmente per la presenza di creatinina.

Si è cercato di usare anche dei metodi basati sull'ossidazione del glucosio con lo iodio in ambiente alcalino.

Quando si fa agire lo iodio sul glucosio in presenza di idrato di soda o di carbonato di soda il gruppo aldeidico del glucosio è ossidato e trasformato in carbossile. Si è cercato quindi di prendere queste reazioni per base di un metodo di dosaggio del glucosio e in generale degli zuccheri aldeidici. Perrier ha determinato le condizioni sperimentali di applicazione del metodo al dosaggio delle piccole quantità di glucosio che si trovano nei liquidi fisiologici.

Metodo di Bertrand. — Questo metodo è basato sulla trasformazione in solfato ferroso del solfato ferrico, trasformazione che si ha facendo agire sul solfato ferrico l'ossidulo di rame prodotto dalla riduzione del solfato di rame per opera del glucosio. Con una soluzione titolata di permanganato si riossida il solfato ferroso in ferrico, e quando l'ossidazione è completa avviene nel liquido un cambiamento di colore ben netto. Dalla quantità di permanganato impiegato si deduce quanto solfato ferroso è stato ossidato, e quindi quanto ossidulo di rame ha agito sul solfato ferrico. Conoscendo la quantità dell'ossidulo di rame si può calcolare la quantità di glucosio contenuta nel sangue in esame. Ma questo metodo è applicabile nei soli casi in cui lo zucchero, nel campione in esame, si trovi in una quantità intermedia fra 10 e 100 mmg. Ora per avere nel sangue, in condizioni normali, una quantità di zucchero di 10 mmg. (tenendo anche conto delle perdite subite durante la dealbuminazione) sarebbe necessario usare da 15 a 20 cmc. di sangue. In Clinica quindi questo metodo non può trovare facile applicazione, specie dovendosi eseguire comparativamente altre ricerche chimiche del sangue, e ripetere le ricerche a brevi intervalli.

Noi abbiamo superato queste difficoltà aggiungendo al filtrato del sangue dealbuminato dieci milligrammi di glucosio, e da oltre tre anni in Clinica adoperiamo comunemente con questo artificio il metodo di Bertrand, avendo ottimi risultati ed usando piccole quantità di sangue.

Per la precipitazione delle proteine noi ci serviamo del tungstato sodico, metodo che abbiamo trovato molto opportuno per la semplicità, rapidità e completezza della dealbuminazione.

Si estraggono da una vena del braccio due centimetri cubici di sangue e in una piccola bevuta si diluiscono con 14 cc. di acqua distillata. Si aggiungono tre cmc. di una soluzione al 10 % di tungstato sodico e due ccm. di soluzione 2/3 N di acido solforico, si agita e si immerge la bevuta per tre minuti in un bagnomaria bollente. In tal modo le albumine sono tutte precipitate: si filtra per un filtro a pieghe, si lavano bevuta e filtro con 20 cmc. di acqua distillata calda, ed il filtrato limpido, chiaro, privo di albumina è pronto per la determinazione.

Il filtrato ottenuto, circa 30 cmc., viene mescolato in una bevuta con 20 cmc. di soluzione di Fehling A e 20 cmc. di soluzione Fehling B e vi si aggiungono inoltre, prelevandoli esattamente con una pipetta graduata, 5 cmc. di una soluzione di glucosio al 2 ‰. In un'altra bevuta si aggiungono 30 cmc. di acqua distillata, cinque cmc. di una soluzione di glucosio al 2 ‰, 20 cmc. di una soluzione di Fehling A e 20 cmc. di una soluzione di Fehling B. Questa seconda bevuta contiene quindi gli stessi volumi di reattivi della prima bevuta, solo che, invece del liquido dealbuminato ed in cui si ricerca il glucosio, vi è dell'acqua distillata. La prima bevuta contiene quindi il glucosio da determinare, più i dieci mmg. di glucosio aggiunto, la seconda bevuta contiene solo i dieci mmg. di glucosio aggiunti. Le due bevute vengono riscaldate fino all'ebollizione, evitando una ebollizione tumultuosa, regolando la fiammata in modo che la durata del riscaldamento per raggiungere l'ebollizione sia uguale per le due bevute, e si lasciano bollire solo tre minuti.

È necessario badare a queste particolarità tecniche, perchè come abbiamo già detto, la quantità di ossido ramoso che precipita varia con le condizioni di concentrazione del liquido e con la durata di ebollizione. Se l'eseguire una doppia determinazione con un campione controllo è utile, è però necessario che la quantità dei liquidi e la durata di riscaldamento siano eguali sia per la bevuta che contiene il liquido in cui si deve determinare il glucosio, sia per la bevuta controllo. Si toglie poi la bevuta dalla fiamma, si lascia depositare l'ossidulo di rame precipitato e si decanta attraverso un filtro di amianto il liquido soprastante. È bene trasportare nel filtro la minima quantità possibile di ossidulo di rame, perchè si formerebbe un deposito compatto non facilmente e rapidamente solubile nel liquido ferrico.

Quando il liquido che sovrasta l'ossidulo di rame è stato filtrato, il precipitato di ossidulo che resta nella bevuta si diluisce in pochi cmc. di acqua distillata calda per ben lavarlo. Si lascia poi depositare al fondo della bevuta l'ossidulo, si decanta sul filtro di amianto il liquido di lavaggio. Quando tutto il liquido di lavaggio è filtrato si gettano i liquidi filtrati, la bevuta che serve per

la filtrazione alla pompa si lava con acqua distillata, ed è pronta per la seconda parte dell'operazione, cioè il dosaggio del rame. Questo dosaggio si effettua in maniera semplice e rapida: si aggiungono nella bevuta contenente l'ossidulo di rame 20 cmc. di liquido ferrico (50 gr. di solfato ferrico, 200 gr. di acido solforico concentrato, acqua distillata q. b. per un litro) e l'ossidulo si scioglie rapidamente. Avviene la seguente reazione:



$$Cu_2O + Fe_2(SO_4)_3 + H_2SO_4 = 2\,CuSO_4 + 2\,FeSO$$

Si versa tutto sul filtro di amianto, ed il liquido ferrico scioglie nel passaggio attraverso il filtro le piccole quantità di ossidulo depositatesi nelle filtrazioni precedenti. È bene agitare con una bacchettina di vetro gli strati superficiali del filtro e moderare la rapidità della filtrazione, cessando di fare il vuoto. Se è necessario si aggiungerà ancora qualche cmc. di solfato ferrico. Quando tutto l'ossidulo è disciolto si lava ancora la bevuta e il filtro con circa 20 cmc. di acqua distillata calda. Il liquido filtrato, limpido, di colore verde-chiaro è pronto per la titolazione al permanganato, finchè si avrà un viraggio estremamente netto (sia a luce artificiale che a luce naturale) dal verde al rosa: bisogna avere sia nella bevuta dove è il liquido in esame, sia nella bevuta di controllo la stessa tonalità di colore. Il numero dei cmc. di permanganato necessari per l'apparizione della tinta rosa si moltiplica per il titolo in rame di un cmc. della soluzione di permanganato, e si otterrà la quantità di rame contenuta nell'ossidulo precipitato. Con la apposita tavola di Bertrand si calcola la quantità equivalente di glucosio.

Si comprende come è necessario che sia stabilito con esattezza il titolo in rame del permanganato.

La titolazione della soluzione di permanganato potassico all'1.250 ‰ si fa per mezzo di una soluzione di ossalato ammonoico al 5 ‰.

Si prendono 5 cmc. della soluzione di ossalato (ossia 25 mgr. di ossalato di ammonio) e si pongono in una capsula di porcellana aggiungendo 50 cmc. di acqua distillata e 1 cmc. di acido solforico. Si riscalda a circa 80° e si fa cadere a goccia a goccia la soluzione di permanganato fino a colorazione rosa.

La reazione è la seguente:



$$5C_2H_2O_4 + 2M_4O_4H + 3H_2SO_4 = 10CO_2 + 2SO_4M_4 + SO_44K_2 + 8H_2O$$

Si dividerà il numero dei centimetri cubici di permanganato adoperati per la cifra fissa 22,375 e si otterrà il titolo del permanganato, cioè il numero dei mmg. di rame corrispondenti a 1 cmc. della soluzione di permanganato adoperato.

Poichè una molecola di acido ossalico o di ossalato di ammonio cristallizzato, il cui peso molecolare è 142.1, è equivalente a 2 Fe, di cui il peso molecolare è 65.6, moltiplicando il peso dell'ossalato (25 mmg.) per $\frac{65,6.2}{142,1} = 0,895$ si ha 22,375, ossia la quantità dei mmg. di rame corrispondente a mmg. 25 di ossalato. Conseguentemente dividendo per questo numero i cmc. impiegati per ossidare i 25 mmg. di ossalato si ottiene il titolo del permanganato, cioè il numero di milligrammi di rame corrispondenti a ciascun cmc. di permanganato.

Metodo di Ivar Bang. — I. Bang si è molto occupato di micrometodi per

il dosaggio dei componenti del sangue e la descrizione dettagliata dei metodi da lui elaborati è raccolta in una monografia che egli pubblicò poco prima della sua morte, avvenuta nel 1918, monografia che è stata nuovamente ristampata. Il metodo, dal 1912, anno in cui fu pubblicato per la prima volta, è stato sottoposto a miglioramenti ed a semplificazioni in modo da renderlo più esatto: resta però sempre un metodo che per dare risultati attendibili richiede una scrupolosa esecuzione ed una precisione tecnica assoluta.

Da una puntura di un dito o dell'orecchio si fa uscire qualche goccia di sangue che si fa assorbire da un piccolo pezzo di carta da filtro, delle dimensioni di mm. 16/26. È necessario però che questa carta sia prima dell'uso trattata in modo da allontanarne le impurezze: striscioline di carta della lunghezza di 26 mm. vengono più volte lavate con acqua contenente acido acetico e poi con acqua distillata pure riscaldata a 50-60°. La carta viene quindi asciugata a temperatura ambiente, tagliata in pezzetti di 16-26 mm. e conservata in scatoline o vasi con chiusura di vetro.

Il sangue assorbito dalle striscioline di carta non deve essere superiore a 100, 130 mmg. La carta è esattamente tarata prima della presa del sangue e pesata poi di nuovo subito dopo che ha assorbito il sangue. È necessario che le pesate siano fatte presto ed esattamente: Queste pesate potrebbero essere fatte su una buona bilancia di precisione, ma è meglio adoperare una bilancia a torsione che permette fare la pesata con rapidità. È necessario che fra il momento in cui la goccia di sangue è stata assorbita dalla carta e il momento della pesata passi il minimo tempo possibile, altrimenti per l'evaporazione e l'essiccamento del sangue si modificano i valori.

Si mette poi la strisciolina di carta in cmc. 6.5 di una soluzione di uranio così preparata: 3 gr. di acetato di uranio *puro* sono disciolti in 200 cc. di acqua, si aggiungono 1300 cmc. di soluzione satura di cloruro di potassio puro, cmc. 1.5 di acido cloridrico al 25 % e si porta la soluzione a due litri con acqua distillata.

La carta può restare in questa soluzione 30' e anche più e le sostanze solubili si diffondono nel liquido. Si decanta poi la soluzione in una bevutina da 100 ccm. e si tratta ancora una seconda volta la carta con cmc. 6.5 di soluzione di uranio che viene poi decantata nella stessa bevutina dove è stato decantato il liquido della prima estrazione. A questi 13 cmc. di liquido uranico si aggiungono 2 cc. di soluzione cupro-iodica e 2 cmc. di una soluzione alcalina.

Formula della soluzione cupro-iodica. — Soluzione di idrato di potassio $^{n}/_{10}$, 10 cc.; Soluzione di solfato di rame al 10 %. 2 cc. 5; Portare a 100 cc. con dell'acqua distillata.

Formula del liquido alcalino. — Carbonato di potassio, gr. 75; Sale di Seignette, gr. 20; Acqua distillata q. b. per un litro.

La bevuta viene poi riscaldata non direttamente su una fiamma, ma indirettamente per passaggio di una corrente di vapore di acqua. Il vapore d'acqua viene sviluppato da un matraccio di 500 cmc. e attraverso a un tubo condotto fino al fondo della bevutina. Il tubo di vetro che conduce il vapore di acqua termina nella bevutina per mezzo di un piccolo rigonfiamento perforato da 5-6 fori,

in modo che il vapore d'acqua uscendo dall'estremità del tubo si distribuisca nel liquido uniformemente. La durata del riscaldamento deve essere esattamente di quattro minuti. Passati i quattro minuti si aggiungono 2 cmc. di acido solforico al 20 %, si toglie la bevutina lavando con una spruzzetta l'esterno del tubo di vetro che pescava nella bevutina e si lascia poi in riposo almeno cinque minuti, si aggiungono quindi 25 cc. di acqua o se è necessario si raffredda. Si aggiungono, poi 0.5 cmc. di una soluzione di idrato di potassio al 5 %, 12 goccie di soluzione di amido e per mezzo di una buretta divisa al centesimo di cmc. si titola lo iodio liberato con una soluzione di iposolfito $^n/_{100}$ o $^n/_{200}$. In una prova in bianco si consumano cmc. 0.03 di iposolfito $^n/_{100}$. Cmc. 0.28 di iposolfito $^n/_{100}$ corrisponde a mmg. 0,1 di zucchero. La formula che dà il glucosio sarà la seguente:

(1.97 — a) : 0.28 = quantità di glucosio espressa in decimi di milligrammo; O rappresenta il volume dell'iposolfito adoperato.

Questo metodo elimina molti degli inconvenienti, causa di errori non trascurabili, che si avevano con i primi metodi di Bang e presenta i seguenti vantaggi: la riduzione completa in quattro minuti, la rapida ossidazione dell'ossido di rame per l'acido iodico senza che l'ossigeno dell'aria possa intervenire, la nettezza del viraggio.

Metodo di Folin e Wu. — Questo metodo è basato sulla colorazione bleu che dà l'ossido ramoso con un reattivo fosfomolibdotungstico.

Sono necessari i seguenti reattivi:

1° *Soluzione alcalina di ossido di rame.* — Sciogliere gr. 40 di carbonato di sodio anidro in circa 400 cmc. di acqua, si aggiungono gr. 7.50 di acido tartarico e quando questo è sciolto si aggiungano gr. 4.50 di solfato di rame cristallizzato. Si porta poi il volume ad un litro.

Questa soluzione non deve contenere composti ramosi, per assicurarsene si mescolano 2 cmc. della soluzione e 2 cmc. del reattivo seguente: la colorazione bleu intensa deve scomparire quasi completamente.

2° *Soluzione titolata di glucosio.* — Disciogliere un grammo di glucosio puro ed anidro in acqua distillata e portare la soluzione in un palloncino tarato a 100 cmc. È bene aggiungere una traccia di toluone per assicurare la conservazione. Per mezzo di questa soluzione madre si faranno soluzioni a 1/5000, a 1/10,000 di zucchero.

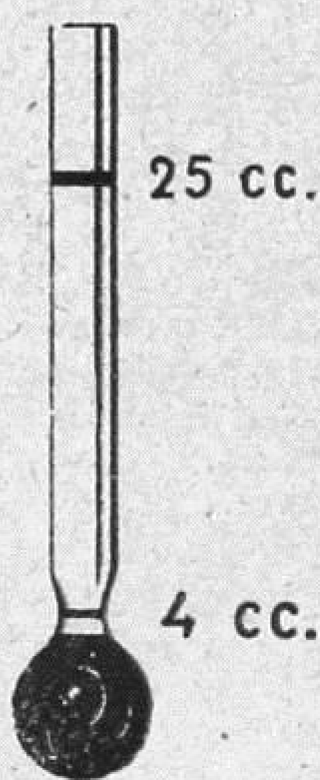
Reattivo fosfomolibdotungstico. — In un palloncino da un litro si mettono gr. 35 di anidride molibdica e cinque grammi di tungstato di sodio. Si aggiungono 200 cmc. di soda al 10 % e 200 cmc. di acqua e si fa bollire tutto con ebollizione vivace per un periodo di 20-40 minuti, in maniera da scacciare l'ammoniaca che contiene l'acido molibdico. Si raffredda, si diluisce circa a 350 cmc., si aggiungono 125 cmc. di acido solforico a 85 % e poi si completa il volume a cmc. 500.

La riduzione si esegue in tubi di forma speciale graduati a 25 cmc. e costruiti in modo che la superficie del liquido (4 cmc.) arrivi alla parte ristretta. In un primo tubo si mettono 2 cc. di liquido zuccherino da titolare (p. es. 2 cc. di sangue dealbuminato), in un secondo tubo 2 cmc. di una soluzione di glucosio

1/10.000 e in un terzo 2 cmc. di soluzione di glucosio 1/5000. In ciascun tubo si aggiungono 2 cmc. di soluzione alcalina di ossido di rame.

I tubi sono tenuti per 10 minuti in un bagnomaria bollente, poi si passano in un bagno di acqua fredda e si lasciano da due a tre minuti senza agitare. In ciascun tubo si aggiungono 2 cmc. di reattivo fosfomolibtotungstico e dopo soluzione dell'ossido ramoso si completa il volume fino a 25 cmc. Si otturano, si mescolano esattamente, e si esaminano al colorimetro. I tubi campione preparati permettono praticamente le comparazioni colorimetriche.

Moltissimi altri metodi sono stati proposti, ma i metodi fondamentali e con i quali sono state eseguite la massima parte delle ricerche sulla glicemia sono i metodi sopra ricordati. Il metodo di Bertrand, opportunamente modificato in



modo da poterlo applicare a piccole quantità di liquido, rappresenta sicuramente il metodo più preciso.

LA GLICEMIA NELL'UOMO NORMALE.

Molti ricercatori hanno studiato la quantità dello zucchero contenuto nel sangue normale: i dati ottenuti non sono stati sempre concordi, specialmente quelli degli autori antichi che risentono delle tecniche non esatte seguite.

Naunyn (1906) trovò le prime cifre esatte: egli determinò nel sano valori glicemici oscillanti da 0.7 a 1‰.

Osservazioni sistematiche vennero poi eseguite da Liefmann e Stern i quali trovarono valori presso a poco uguali.

Più tardi Hollinger, Bang, Weiland, Frank, Tachau confermarono completamente questi dati.

Dei dati più recenti ottenuti con metodi moderni ricordiamo quelli di Hopkins che col micrometodo di Bang ottenne da 0.6 a 1.1 ‰, con una media di 0.85 ‰.

Bing e Jacobson trovarono da 0.6 a 1.2 ‰. Gettler e Beker con il metodo Lewis-Benedict ebbero da 0.4 a 1.2 ‰.

Cummings e Pincess usando una modificazione del metodo microchimico di Lewis-Benedict ebbero da 0.4 a 1.2 ‰ con una media di 0.7 ‰. Mayer e Bailker osservando 500 casi ebbero valori oscillanti da 0.9 a 1.1 ‰. Joslin parla di

valori normali fra 0.6 e 1.1‰ con una media di 1 ‰. Dennis, Aub e Minot da 0.85 a 1.1 ‰.

Williams e Humphrys in 113 individui normali hanno trovato un minimo di 0.7 e un massimo di 1.5 con una media di 1.1 ‰.

In cinque determinazioni eseguite su soggetti normali, usando il metodo di Bertrand con la modificazione da me introdottavi, ho avuto come valori a digiuno, di mattino, 0.7, 0.7, 0.85, 0.95, 1.1 ‰.

Dall'insieme di tutti i dati si deve concludere che a digiuno lo zucchero nel sangue di uomini sani oscilla fra 0.6 e 1 ‰, con un valore medio di 0,8 ‰. Tutte queste determinazioni sono state fatte sul sangue in *toto,* e V. Noorden dice che nella pratica è sufficiente determinare lo zucchero sul sangue in *toto.*

Lytkens e Sandgrein trovarono che i corpuscoli rossi contengono sostanze riducenti non fermentescibili, e ne conclusero che i corpuscoli rossi sono impermeabili allo zucchero, e che il glucosio si riscontra solo nel plasma. I reperti di Lytkens e Sandgrein però trovarono molti oppositori. Bonn e Döblin nel sangue umano defibrinato trovarono in media 1.04 ‰ di zucchero nel siero, 0.71 ‰ nel sangue in *toto*: calcolando che tutto lo zucchero fosse contenuto nel siero si avrebbe per il sangue in *toto* un contenuto in zucchero del 0.59 ‰ (dato il volume dei corpuscoli rossi eguale a 43 ‰). La differenza quindi sarebbe solo del 0.12 ‰, per cui Bonn e Döblin ne conclusero che i corpuscoli rossi contengono solo tracce di zucchero. Frank e Bretschneider trovarono nei corpuscoli rossi di coniglio assenza di zucchero e presenza di una sostanza riducente non fermentescibile. Dati contradittori si trovano nei vari autori, per cui si deve concludere che ci troviamo perciò che riguarda la distribuzione dello zucchero fra corpuscoli e plasma di fronte ad incognite che potranno essere chiarite solo da ulteriori ricerche. Per quanto si riferisce alla Clinica la mia esperienza, in accordo a quella di molti altri, mi ha dimostrato che è sufficiente per avere dati utili la determinazione sul sangue in *toto.*

L'età non sembra avere grande influenza sul contenuto in zucchero del sangue: V. Noorden in soggetti sani e robusti oltre 50 anni ha trovato quasi sempre cifre che raggiungono i valori massimi normali. Nei vecchi invece vi è ipoglicemia. Cobliner nei bambini lattanti avrebbe trovato valori oscillanti fra 0.9 e 1.5 ‰, però Bing e Windel contestarono tali reperti.

Nessuna influenza ha il sesso, eccetto che negli stati di gravidanza e allattamento in cui vi sarebbe iperglicemia.

Il contenuto normale del sangue in zucchero diminuisce nella fatica. Weiland dopo 25-30 minuti di lavoro muscolare trovò una diminuzione del tasso glicemico da 0.9 a 0.65 ‰. Del resto l'esperienza clinica ha fatto notare che nel diabete leggero l'esercizio muscolare aumenta il limite di tolleranza per lo zucchero. Il muscolo che lavora toglie al sangue lo zucchero e l'immissione nel circolo di altro zucchero, dopo esaurite le riserve di glicogeno, avviene solo lentamente. E come nota V. Noorden poichè il sano forma il suo glicogeno dagli idrati di carbonio degli alimenti, e la formazione di glicogeno dalle albumine e dai grassi avviene in via eccezionale per mezzo di speciali fermenti che non si trovano nel ricambio normale, la glicogenesi rimane arretrata. Sarebbe impor-

tante quindi esaminare se l'ipoglicemia da fatica, trovata da Weiland, si riscontri anche nel sano tenuto per qualche tempo a dieta priva di idrati di carbonio o a digiuno, e in cui dovrebbe perciò essere più facile la formazione di carboidrati dall'albumina e dai grassi.

Il tasso dello zucchero nel sangue è in dipendenza della natura dei cibi e del tempo che intercede fra il prelevamento del sangue e il pasto precedente. Nell'uomo a digiuno la mattina il sangue contiene generalmente da 0.6 a 0.8‰. Con la digestione e l'assorbimento sale la concentrazione glicemica fino a 1.4 1.5 ‰, in rapporto con la composizione dei cibi e con la capacità funzionale degi apparati. Se non segue un altro pasto la percentuale dello zucchero ridiscende gradualmente al livello primitivo.

Generalmente con un pasto ordinario, che contenga idrati di carbonio, grassi, e proteina nelle proporzioni comuni, la massima percentuale di zucchero nel sangue si ha alla terza ora dall'assunzione del pasto. Con un pasto privo di grasso il tempo necessario per arrivare alla concentrazione massima del glucosio nel sangue si accorcia, se invece il pasto contiene molti grassi questo tempo si allunga.

Un pasto contenente solo proteine e grassi non aumenta nel sano sensibilmente la glicemia, mentre gli idrati di carbonio sotto qualunque forma l'aumentano. La sola differenza fra amido e zucchero consiste nella rapidità con cui dalla concentrazione minima del digiuno si giunge alla concentrazione massima, e nel tempo impiegato nel ritornare da questa alla concentrazione primitiva. Lo zucchero è rapidamente assorbito e si ha quindi aumento rapido e rapida caduta della curva glicemica, l'amido invece è digerito e assorbito con maggiore lentezza, per cui la concentrazione non si innalza così rapidamente, e, raggiunto l'acme, il ritorno alla glicemia iniziale avviene più lentamente.

IPERGLICEMIA ALIMENTARE E SUO VALORE SEMEIOLOGICO.

Fino ai tempi più recenti il limite di assimilazione degli idrati di carbonio si determinava dalla quantità necessaria a provocare la comparsa del glucosio nell'urina. Seegen, V. Mering, Bleile, Naunyn e molti altri fecero numerose ricerche in proposito con resultati però non sempre concordi. Tale diversità di reperti si spiega tenendo conto della permeabilità renale per lo zucchero diversa nei vari soggetti e modificabile nelle varie condizioni sperimentali. Il fattore renale influenza talvolta la glicosuria alimentare. Lo studio quindi delle concentrazioni glicemiche dopo l'ingestione di una quantità di idrati di carbonio rappresenta un metodo che, eliminato il fattore renale, può dare valori più esatti per conoscere la capacità di un organismo ad assimilare idrati di carbonio.

Lo studio della glicosuria alimentare ci ha fatto talvolta trovare persone apparentemente sane nelle quali lo zucchero compare nell'urina quando la glicemia è di poco aumentata, ed altre volte, pur essendo la glicemia molto alta, l'urina non dimostrava zucchero o solo tracce. In questo caso l'esame dell'urina per sè solo poteva farci giungere a conclusioni non esatte. Dall'esame dell'urina

infatti noi avremmo dovuto concludere nel primo caso per una bassa tolleranza, nel secondo caso per un'alta tolleranza per gl'idrati di carbonio. L'esame del sangue invece ci ha fatto conoscere la inesatta interpretazione del reperto urinario, trattandosi nel primo caso di soggetti con permeabilità renale aumentata per lo zucchero, nel secondo caso di soggetti con permeabilità renale diminuita.

Con lo studio del comportarsi della curva glicemica dopo somministrazione di una data quantità di idrati di carbonio si può certamente con maggiore esattezza studiare la tolleranza per gli idrati di carbonio.

Jonney e Isaacson per determinare la tolleranza per lo zucchero consigliarono come esatto ed abbastanza semplice il metodo da loro seguito.

Il paziente è tenuto a digiuno dalle 19 del giorno precedente, si calcola il suo peso netto, e si prepara una soluzione di destrosio sciogliendo in acqua gr. 1.75 di destrosio per kg. di peso del corpo e calcolando per ogni grammo di destrosio gr. 2.5 di acqua.

Prima che il paziente beva la soluzione si preleva un campione di sangue per determinarne il suo contenuto in glucosio: esattamente mezz'ora dopo l'ingestione della soluzione si preleva un altro campione di sangue per una seconda determinazione, dopo un'altra mezz'ora un terzo campione, e così via ogni mezz'ora finchè sembrerà necessario.

Nel normale la differenza fra il tasso glicemico a digiuno e dopo due ore dall'ingestione dello zucchero non supera 0.1 ‰. Mentre, quando la tolleranza di un paziente per lo zucchero è diminuita, ancora dopo due ore dall'ingestione della soluzione di destrosio si dimostra iperglicemia. Il ritorno al tasso glicemico iniziale del digiuno ritarda secondo il grado del disturbo.

Per scopi diagnostici Cammidge invece di una semplice soluzione di destrosio consiglia di dare un pasto di definita composizione. Il pasto di prova consigliato da Cammidge contiene un grammo di idrati di carbonio, due terzi di grammo di grasso, un terzo di grammo di proteina per kg. di peso del corpo.

Per un uomo di 70 kg. si può dare gr. 200 di farina di segala, gr. 150 di pane bianco, gr. 100 di latte, gr. 60 di carne pesata cruda e un uovo con the o caffè puro a volontà.

Questo pasto contiene circa 70 gr. di idrati di carbonio, di cui quattro gr. sono lattosio, 50 gr. di grasso, 25 gr. di proteina.

Il paziente resta senza prendere nulla dalle 19 del giorno avanti a quello della prova. La mattina della prova, quando ancora è a digiuno, gli si preleva un campione di sangue per determinarne il contenuto in glucosio, gli si dà poi il pasto di prova, e successivamente si determina il contenuto di zucchero nel sangue ogni ora per cinque o sei ore.

Secondo Cammidge nel normale i valori glicemici massimi si trovano circa alla terza ora dopo il pasto e non devono essere superiori a 1.5 ‰. Ogni eccesso al di là di questo valore, ed il trovare ancora dopo la quinta ora una concentrazione glicemica superiore a quella iniziale determinata a digiuno, prima della ingestione del pasto di prova, dimostra un metabolismo degli idrati di carbonio difettoso, e il paziente deve essere classificato almeno come un diabetico potenziale.

Lo studio delle modificazioni della glicemia successive all'ingestione di glucosio rappresenta sicuramente un metodo più semplice, che la somministrazione di un pasto di prova, per svelare le eventuali alterazioni nel metabolismo degli idrati di carbonio.

I primi che tentarono questi metodi furono nel 1906 Liefmann e Stern, i resultati ottenuti da costoro furono però contradetti da quanti in seguito hanno studiato la glicemia alimentare.

Liefmann e Stern, adoperando il metodo di Knapp, trovarono dopo ingestione di 100 gr. di glucosio gr. 0.69, mentre la glicemia a digiuno era di gr. 0.8. Dopo somministrazione di 200 gr. di glucosio la glicemia salì solo da 0.812 a 0 98 ‰. Questi AA. però non dicono quanto tempo abbiano fatto decorrere fra l'ingestione dello zucchero ed il successivo prelevamento del sangue.

Baudouin studiò la glicemia alimentare in sei casi, somministrando gr. 150 di glucosio. Il valore medio a digiuno della glicemia era gr. 1.1 ‰, dopo un'ora salì a 1.33 e dopo due ore a 1.30 ‰. Egli adoperò nelle sue ricerche il metodo di Bertrand.

Waker, usando il metodo colorimetro, trovò dopo ingestione di gr. 125 di glucosio un aumento della glicemia da 1.50 a 1.64 ‰ e dopo ingestione di gr. 160 da 1.48 a 2.1 ‰. In ambedue queste ricerche la glicemia fu determinata un'ora ed un quarto dopo l'ingestione del glucosio.

Frank trovò, in nove ricerche sul plasma sanguigno, dopo ingestione di gr. 100 di glucosio, in media un aumento della glicemia da 0.93 a 1.26 ‰ dopo un'ora, e a 0.96 ‰ dopo due ore. Dopo ingestione di 200 gr. di glucosio in un caso trovò dopo un'ora un aumento della glicemia da 0.95 a 2.12, e dopo due ore a 1.15 ‰.

Reicher e Stein in 15 casi, usando il metodo colorimetrico, trovarono a digiuno valori glicemici di 0.9-1,5 ‰, in un'ora dopo l'ingestione di gr. 100 di glucosio 1.9-3 ‰, e dopo due ore 1.2-2.5 ‰. Questi valori, secondo anche il parere degli stessi Reicher e Stein, sono del 25 % più alti di quelli ottenuti con i metodi di riduzione. Con i metodi colorimetrici vengono infatti determinate anche altre sostanze oltre quelle riducenti.

Tachau determinò in 19 ricerche la glicemia a digiuno e un'ora dopo l'ingestione di 100 gr. di glucosio, trovando a digiuno una glicemia media di 0.78 e un'ora dopo una glicemia di 0.86 ‰.

Leire trovò in un'acromegalica a digiuno un valore glicemico di 0.8, un quarto di ora dopo l'ingestione di 100 gr. di glucosio gr. 1.0, quarantacinque minuti più tardi gr. 1.5, dopo un'ora 1.4, dopo due ore 1.2 ‰. Dopo l'ingestione di 150 gr. di glucosio trovò gr. 1.4 dopo mezz'ora, 1.6 dopo un'ora, 1.6 dopo due ore, 0.9 ‰ dopo tre ore.

Bing e Jacobson, usando il micrometodo di Bang, studiarono la glicemia alimentare in dieci casi. Trovarono come valore medio, a digiuno una glicemia di 0.99 ‰, un'ora dopo l'ingestione di gr. 100 di glucosio gr. 1.36, e due ore dopo 1.11 ‰. In altri 14 casi Jacobson trovò sempre iperglicemia. Già cinque minuti dopo l'ingestione di 100 gr. di glucosio si notava aumento della glicemia, la massima concentrazione glicemica si raggiungeva in media dopo mezz'ora e

poi lentamente diminuiva più lentamente di quanto era solita. Di regola l'iperglicemia era constatabile anche dopo un'ora e mezzo. Jacobson in molti casi vide seguire all'iperglicemia una ipoglicemia. In un caso in cui dette in una se-

N. d'ord.	NOME ETÀ	DIANAGOSI	Glicemia a digiuno 0/00	Glicemia 1/2 ora dopo l'ingestione di 20 gr. di glucosio	Glicemia un'ora e mezza dopo
1	B. V. 21	trisma funzionale . . . . gr.	0.70	1.10	0.80
2	D. T. 71	arteriosclerosi centrale . . . . „	0.80	1.30	0.82
3	N. G. 20	poliartrite reumatica . . . . . „	0.70	1.00	0.75
4	S. C. 28	adenopatia cerv. tbc. . . . . . „	0.74	0?86	0.80
5	F. N. 27	infezione eberthiana . . . . . „	0.65	1.00	0.60
6	A. A. 23	calcolosi epatica. . . . . „	0.80	1.00	0.87
7	M. F. 45	cirrosi epatica . . . . „	1.10	1.70	1.50
8	P. P. 82	ittero infettivo . . . . „	0.70	1.30	1.10
9	P. S. 36	calcolosi epatica . . . . „	0.80	1.20	0.82
10	D. V. 57	diabete mellito. . . . . „	2.40	3.5	2.70
11	T. R. 62	„ „ . . . . „	2.18	3.00	2.60
12	D. T. 10	3 3 . . . . „	2.30	3.10	2.90
13	AAA. 54	„ „ . . . . „	1.30	2.00	1.50
14	A. A. 54	„ „ . . . . „	1.10	1.90	1.35
15	C. M. 50	„ „ . . . . „	2.10	2 90	2.50
16	G. G. 52	„ „ . . . . „	1.40	2.50	1.60
17	T. E. 19	„ „ . . . . „	2.25	3.10	2.70
18	T. E. 19	„ “ . . . . „	2.00	2.90	2.55
19	T. L. 50	„ „ . . . . „	1.00	1.92	1.70
20	D. V. 57	obeso, glicosuria. . . . . „	1.40	2.00	1.80
21	N. M. 41	lues, nefrite cr. glicosuria . . „	0.66	0.85	1.04
22	A. P. 45	nefrite cronica. . . . . „	0.72	0.95	0.70
23	E. F. 42	„ „ . . . . „	0.94	1.20	0.08
24	P. C. 64	ipertensione . . . . „	0.80	1.20	1.10
25	R. A. 16	avvelenamento da fosforo. . . „	0.50	0.70	0.68
26	M. A. 58	carcinoma della testa del pancreas. . . . . „	1.00	1.40	1.00
27	F. C. 24	morbo di Basedow. . . . . . . „	0.60	0.84	0.65
28	T. E. 49	Cirrosi epatica diabete . . . . „	2.04	3.30	2.80
29	F. R. 25	acromegalia diabete, ... „	4.60	5.20	4.80
30	P. O.	acromegalia . . . . „	0.75	0.96	0.78
31	B. F. 35	Diabete insipido . . . . „	0.63	1.00	0.70

conda prova gr. 150 di glucosio egli osservò che l'iperglicemia non raggiunse un valore più elevato, ma dalla concentrazione glicemica massima al ritorno al valore iniziale la discesa avvenne più lentamente e in un tempo tre volte più lungo.

A. E. Taylor e F. Hulton, usando il metodo di Bang studiarono il comportamento della glicemia su studenti sani, determinando la concentrazione glice-

mica prima e tre ore dopo l'ingestione di 200, 300, 400 gr. di glucosio. Questi AA. non trovarono in quasi nessun caso un aumento della glicemia, e solo eccezionalmente un lievissimo aumento.

Fatta eccezione per Liefmann e Stern, tutti gli altri ricercatori somministrando per bocca 100-200 gr. di glucosio hanno determinato una iperglicemia che è tanto maggiore e tanto più a lungo dura, quanto maggiore è l'ingestione dello zucchero. L'aumento della glicemia è evidente già dopo un quarto d'ora. Dopo due ore l'iperglicemia conseguita a ingestione di 150-200 gr. di glucosio è ancora constatabile, mentre due ore dopo l'ingestione di 100 gr. di glucosio generalmente la glicemia è tornata a valori normali.

La somministrazione di 100, 200 gr. di glucosio riesce però disgustosa, ed i pazienti spesso hanno nausea e talvolta vomito, ed a malincuore si sottomettono a nuovi esami.

Invece di somministrare le dosi date dai vari sperimentatori (anche per la difficoltà di avere in quantità il glucosio anidro puro) volli provare come la concentrazione glicemica restasse influenzata dalla somministrazione di piccole quantità di glucosio e cominciai a provare con 10, 20, 30 gr. di glucosio. Trovai che con gr. 20 di glucosio si ha una modificazione della glicemia tale da permettere un sicuro esame per stabilire la presenza di eventuali modificazioni nell'economia degli idrati di carbonio.

Ai nostri pazienti determinavo la glicemia al mattino, essendo digiuni dalla sera avanti, poi subito dopo la presa di sangue davo gr. 20 di glucosio sciolti in 200 gr. di acqua distillata e determinavo nuovamente la concentrazione glicemica ad intervalli di mezz'ora ed un'ora e mezza dopo l'ingestione del glucosio.

Nella precedente tabella sono riassunti i dati ottenuti.

Dall'esame di questi dati si rileva come normalmente all'ingestione di gr. 20 di glucosio segue un evidente aumento della concentrazione glicemica, che raggiunge il massimo mezz'ora dopo la somministrazione del glucosio. Dopo un'ora e mezzo generalmente la glicemia è tornata al valore iniziale.

Nei diabetici dopo l'ingestione di venti grammi di glucosio si osserva un rapido ed elevato aumento della glicemia, la quale dopo un'ora e mezzo ancora non è tornata al valore iniziale.

Mentre nei vari casi non diabetici l'aumento della glicemia è dal 0.20 al 0.40 per mille, nei casi di diabete noi troviamo nell a prima mezz'ora un aumento che oscilla da un minimo di 0.6 ad un massimo di 1.1 ‰

Interessante è il caso N. 20. Si tratta di un uomo di anni 45, obeso, alto m. 1.60, pesa kg. 130. Nelle urine gli avevano più volte riscontrato saltuariamente glucosio. Esaminato di mattina a digiuno le urine erano aglicosuriche, la glicemia era 1.40 ‰. Mezz'ora dopo la somministrazione di gr. 20 di glucosio la glicemia era salita a gr. 2 ‰, dopo un'ora e mezza era ancora gr. 1.80. La curva glicemica in questo caso si comporta come quella di un diabetico, e sicuramente questo soggetto deve essere trattato come un diabetico.

In un caso di ittero infettivo (N. 8) e in un caso di cirrosi epatica (N. 7) noi troviamo che la glicemia raggiunge un valore abbastanza elevato nella prima mezz'ora passando da 0.70 a 1.30 nell'ittero infettivo e da 1.1 a 1.7 nel

caso di cirrosi epatica. Mentre nei casi non diabetici la glicemia è dopo un'ora e mezza ritornata presso a poco al valore iniziale, nel caso N. 8 dopo un'ora e mezza la glicemia è di 1.1 ‰, e nel caso N. 7 è di 1.5 ‰.

Anche nel caso di avvelenamento da fosforo la curva glicemica si comporta in una maniera differente dalla norma. La glicemia iniziale è 0.5, dopo mezza ora 0.7 ‰, e dopo un'ora e mezza il tasso glicemico si mantiene presso a poco allo stesso livello.

Noi crediamo che questo metodo di esame con la glicemia alimentare potrà dare utili resultati in Clinica. Certamente è necessaria una più larga esperienza per poter stabilire le varie modificazioni della curva glicemica nei vari gruppi di malattie. Ad ogni modo resta sicuramente stabilito che quando è alterato il ricambio degli idrati di carbonio si può con la glicemia sperimentale dimostrare una caratteristica modificazione della curva glicemica.

IPERGLICEMIA E DIABETE.

Le ricerche di Lehmann e di Cl. Bernard avevano stabilito che la glicemia necessaria perchè comparisse glucosio nelle urine era 3 ‰.

Le determinazioni successive hanno dimostrato come questo valore limite non è esatto.

Liefmann e Stern in un caso di coma diabetico trovarono nelle urine solo tracce di zucchero e la glicemia era 10 ‰. Naunyn poco prima della morte trovò gr. 7 ‰ di zucchero nel sangue, nelle urine 4.0 ‰.

Le iperglicemie più gravi si hanno quando esistono lesioni renali per cui l'attività renale è notevolmente alterata, e quindi notevolmente diminuita la permeabilità.

Del resto la scomparsa della glicosuria con lo stabilirsi di una nefrite cronica è un fatto clinico di osservazione abbastanza comune, fatto che riceve conferma dagli esperimenti. Richter, Ellinger e Seelig infatti hanno dimostrato che nei cani spancreatizzati complicazioni renali fanno diminuire la glicosuria con contemporaneo aumento della glicemia.

Anche a reni integri non vi è però un rapporto fra la quantità dello zucchero del sangue e la quantità eliminata per i reni. Pazienti con notevole iperglicemia possono avere glicosuria non molto elevata ed anche aglicosuria, e pazienti con glicemia normale, o inferiore alla norma, possono avere glicosuria abbondante. Il solo esame della urina non darà quindi un'esatta concezione del caso clinico: per evitare errori di diagnosi e di terapia è necessario perciò controllare i reperti urologici con l'esame del sangue.

Questo fatto è confermato dalle numerose analisi eseguite dai vari ricercatori, analisi i cui valori dimostrano come nessun rapporto si può stabilire fra la glicemia e glicosuria.

Riporto alcune cifre delle analisi da me eseguite, dalle quali si rileva che si può avere aglicosuria o tracce di glucosio con glicemia di 1.70, 1.50, 2.0 ‰; e che mentre con 2.70 ‰ di zucchero nel sangue si ha in un caso una glicosuria

di gr. 60 ‰, invece in un altro caso con una glicemia di gr. 3.20 ‰ si ha una glicosuria di gr. 5 ‰.

Glicemia	Zucchero nell'urina	Glicemia	Zucchero nell'urina
gr. 1.60	gr. 20	gr. 2.12	gr. 15
„ 2.70	„ 60	„ 3.00	„ 10
„ 1.70	„ 0.23 ‰	„ 2.23 ‰	» 15 ‰
„ 2.00	„ tracce	„ 2.46 ‰	„ 70
„ 1.35	„ 18	„ 4.60	„ 70
„ 2.10	„ 14	„ 1.50	„ tracce
„ 2.50	„ 24	„ 2.35	„ 40
„ 2.10	„ 19	„ 135	„ 10
„ 3.50	„ 22	„ 2.20	„ 16
„ 2.00	„ 0	„ 1.45	„ 26
„ 3.20	„ 5		

Nel decorso del diabete generalmente l'iperglicemia aumenta con gli anni, e si è anche cercato dai vari autori di stabilire dei dati numerici fra la durata della malattia e l'iperglicemia, ma non crediamo ciò sia sempre giusto. Quello che è importante notare è che nei casi di diabete di lunga durata i reni sicuramente diventano sempre più impermeabili allo zucchero. Nei casi iniziali si ha glicosuria per minimi aumenti della glicemia, nei casi antichi i reni non eliminano lo zucchero, anche quando la glicemia ha raggiunto 1.5 ‰ e anche più. Nei gradi poi avanzati la glicosuria compare solo quando l'iperglicemia raggiunga valori notevoli.

Riporto alcune delle storie dei malati da me esaminati:

T. B., a. 62, tipografo diabetico da 15 anni. — Stato generale buono. La glicosuria non fu mai grave, negli esami da noi eseguiti non ha mai sorpassato gr. 10 ‰. Non acetone, non acido, diacetico, non albumina. A dieta comune glicemia gr. 3 ‰, diuresi abbondante, circa quattro litri al giorno, glicosuria gr. 10 ‰ .Sottoposto a regime, dopo un giorno di digiuno e due giorni di dieta ridotta è diminuita la poliuria, le urine sono aglicosuriche, la glicemia è grammi 2.6 ‰.

In questo caso, senza che vi sia lesione renale, è evidente l'iperglicemia che persiste malgrado l'aglicosuria.

F. R., a. 47, commerciante. — Nell'anamnesi famigliare si riscontra un caso di diabete in una cugina, figlia di una sorella della madre, e un altro caso in un fratello del padre: nell'anamnesi personale non si rilevano malattie. Nega lues, non bevitore, ha condotto vita molto attiva, ma igienica.

Nel 1916 cominciò a notare poliuria, polidpsia, appetito esagerato, dimagrimento; esaminate le urine fu trovato zucchero gr. 42 ‰, acetone. Urinava in quel periodo circa sei litri al giorno.

Limitò la sua dieta, si sottopose a regime piuttosto severo e dopo sei mesi di cure le sue condizioni generali migliorarono, sì da poter riprendere le sue occupazioni.

Dal 1918 però le sue condizioni peggiorarono nuovamente e in pochi mesi dimagrò perdendo 24 kg. del suo peso. L'infermo riportò la causa della comparsa dello zucchero a gravissime preoccupazioni avute nel 1916.

Da esami di urina eseguiti negli anni passati si rileva:

20 agosto 1919: urine cmc. 4750; glucosio: 50 ‰; acetone: presente.

31 agosto 1919: urine cmc. 5050; glucosio: 48 ‰; acetone: tracce.
7 settembre 1919: urine cmc. 5500; glucosio: 50 ‰; acetone: presente.
14 settembre 1919: urine cmc. 6300; glucosio: 41 ‰; acetone: presente.
24 settembre 1919: urine cmc. 4500; glucosio: 55 ‰; acetone: tracce.
17 dicembre 1919: urine cmc. 4600; glucosio: 61 ‰; acetone: assente.
23 dicembre 1919: urine cmc. 5200; glucosio: 83.3 ‰; acetone: assente.
13 gennaio 1920: urine cmc. 4700; glucosio: 44 ‰; acetone: tracce.
13 febbraio 1920: urine cmc. 5100; glucosio: 52 ‰; acetone: tracce.
10 maggio 1920: urine cmc. 5000; glucosio: 38 ‰; acetone: tracce.

La dieta seguita in questi periodi non fu sempre rigorosa, nè fu seguita con criteri esatti.

Il giorno 11 maggio 1920 l'infermo è sottoposto a digiuno assoluto; prende solo acqua, un poco di the tiepido, e questo digiuno, che l'infermo sopporta molto bene, si protrae fino al giorno 13.

Il 13 maggio le urine sono aglicosuriche e l'urinazione è circa un litro. L'infermo, persona intelligente, disciplinata e desiderosa di migliorare le sue condizioni fisiche, dice che avverte sopratutto benessere per la diminuita poliuria, per la scomparsa dell'intensa arsura che lo costringeva a bere.

La glicemia determinata il 14 maggio dopo tre giorni di digiuno (non fu possibile determinarla prima del digiuno), dà un valore di gr. 3 ‰ senza che si noti zucchero nelle urine, e ripetuto il 18 maggio presenta lo stesso valore, pur restando l'infermo sempre aglicosurico.

Come alimentazione dal 14 al 17 maggio ricevette tre uova, trecento grammi di verdura, un litro e mezzo di latte. Il 18 fu aggiunta un po' di avena e 60 gr. di patate. Il 20 maggio si aggiunse un uovo con 100 gr. di carne, lasciando la dieta dei giorni precedenti.

Le condizioni generali dell'infermo sono notevolmente migliorate: l'infermo anche subbiettivamente si sente meglio. Le urine oscillano intorno a 1700. La glicemia, il 25 maggio è gr. 2.5 ‰. Le urine sono aglicosuriche. Il peso del corpo in quattordici giorni di degenza è cresciuto di circa 2 kg. (da kg. 64.400 a kg. 66.200). Il giorno 28 maggio è sottoposto ad un altro giorno di digiuno non però assoluto, prende due piatti di erbo e due tazze di the. Dal giorno 29 maggio riceve come alimentazione due uova, duecento gr. di carne, duecento gr. di verdura, cento gr. di patate.

Le urine si mantengono sempre aglicosuriche e prive di acetone. La glicemia il 29 maggio discese a gr. 1 ‰, il 2 giugno a gr. 0.62 ‰.

L'infermo dovette lasciare la Clinica e tornò in Egitto e quindi non poterono essere eseguite nuove ricerche.

Notevole è però in questo caso il comportamento della glicemia e della glicosuria. Noi troviamo che quando lo zucchero è già scomparso dall'urina, la glicemia è ancora di gr. 3 ‰. Durante la cura dietetica la glicemia si abbassa lentamente fino ad aversi un valore di 0.62 ‰ e con il modificarsi della glicemia si modificano i segni clinici del diabete.

Da ulteriori informazioni abbiamo saputo che F. R. ancora dopo due anni seguendo il regime indicato continua a trovarsi in buone condizioni.

La mobilità del livello glicemico che sotto la terapia è disceso da una concentrazione di gr. 3‰ a gr. 0.62 ‰ ci aveva fatto fare una buona prognosi confermata dal successivo decorso.

S. S., a. 52, muratore. — Nulla si rileva nell'anamnesi famigliare. Nella anamnesi personale si riscontra polmonite a 40 anni, a 42 anni frattura del femore destro per caduta dall'alto, a 44 anni nevralgia sciatica, a 56 anni infezione malarica.

Egli dice che dopo questa infezione febbrile diagnosticata per malaria, notò diminuzione delle forze, sete intensa, fame, poliuria; orinava fino ad otto litri al giorno. Fu ricevuto per diabete all'Ospedale di S. Spirito, dove rimase circa un anno. Le sue condizioni generali sono andate notevolmente deperendo. Al suo ingresso in Clinica (28 maggio 1920), l'infermo urinava circa 3000 cmc. al giorno, la glicosuria non era grave: da 2 a 5 gr. di glucosio per litro. L'urina non conteneva acetone, non albumina. La glicemia era gr. 3.2 ‰.

Sottoposto a due giorni di digiuno assoluto lo zucchero scomparve dall'urina, la glicemia dopo il secondo giorno di digiuno era gr. 2.8 ‰.

Non fu possibile eseguire su questo infermo altre ricerche e sottoporlo a un regime dietetico sicuro rifiutandosi a qualunque regola e ricerca sperimentale.

Da notarsi però in questo caso che con una glicemia di 3.2 ‰ si aveva una glicosuria di 5 ‰ e che dopo due giorni di digiuno, quando già si aveva aglicosuria, la glicemia era ancora 2.8 ‰.

B. Giuseppe, a. 44, muratore. — Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Nega abusi dietetici, non sifilide, moglie e figli sani. A 41 anni ha cominciato a notare sete eccessiva, poliuria, astenia. Essendo sotto le armi fu riformato per diabete.

Entra in Clinica il 19 febbraio 1920.

Nulla di notevole si rileva all'esame obbiettivo generale. Nei vari giorni di degenza la quantità giornaliera dell'urina ha oscillato da un minimo di 1200 a un massimo di 3000, la glicosuria da 35 a 60 ‰, non albumina, non corpi acetonici.

Il giorno 8 marzo si determina la glicemia ed è gr. 2.70 ‰, mentre lo zucchero nell'urina è gr. 35 ‰.

Non fu possibile eseguire metodiche ricerche rifiutandosi il soggetto a qualunque regola di nutrizione. Da notare è però in questo caso (che forse era iniziato da tre anni), come con una glicemia inferiore al 3 ‰ si avesse una notevole glicosuria.

E. T., a. 19, modista. — Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Nella anamnesi personale si rileva a 7 anni una suppurazione latero cervicale sinistra di cui fu operata, e nel maggio 1920 una vasta infiltrazione nella regione sopraioidea con edema del pavimento della bocca. Per questa infiltrazione della regione sopraioidea fu malata circa un mese con febbri elevate, non fu incisa ed il flemmone passò senza intervento chirurgico. La paziente inoltre va soggetta dall'età di dieci anni, specialmente nell'inverno, a frequenti tonsilliti.

Nei primi mesi del 1921 cominciò a notare minzioni frequenti, bisogno di bere, intenso appetito, dimagramento. Esaminate le urine fu riscontrato zucchero. In vari esami di urina eseguiti dal giugno 1921 al gennaio 1922, si trovarono quantità di glucosio oscillanti dal 60 all'80 ‰, e negli esami eseguiti dall'ottobre 1921 si trova anche acetone in quantità maggiore o minore.

L'inferma entra in Clinica il 23 gennaio 1921 e fu sottoposta nei primi giorni di degenza ad alimentazione completa: lo zucchero dell'urina salì a gr. 68, 90, 102 ‰, non acetone. La glicemia praticata il giorno 24 gennaio dette gr. 2.20 ‰.

Sottoposta ad opportuna dieta ed a giornate di digiuno, la quantità dello zucchero nell'urina diminuì notevolmente a gr. 9, gr. 2 ‰ e si arrivò anche alla aglicosuria, si notarono però tracce di acetone.

La glicemia determinata il 4 febbraio dopo due giorni di digiuno, fu grammi 1.70 ‰. Malgrado la dieta rigorosa e i periodi di digiuno la glicemia non discese, pure restando le urine aglicosuriche, al disotto di 1.70 ‰. L'inferma uscì dalla Clinica il 2 aprile 1922 in condizioni generali migliorate: subbiettivamente diceva di sentirsi meglio e più forte: altezza m. 1.55, all'ingresso in Clinica pesava kg. 51.600, quando uscì dalla Clinica pesava kg. 58.100.

Fuori dalla Clinica non seguendo forse rigorosamente le norme dietetiche prescritte, ha presentato negli esami di urina eseguiti il 10 aprile, 18 aprile, 9 maggio, gr. 45, gr. 75, gr. 74, gr. 84 ‰ di glucosio, acetone in quantità abbastanza notevole e acido diacetico. Le glicemie eseguite hanno dato gr. 2.20, 2.23, 2.66, 2.45.

In questo caso noi ci troviamo di fronte a un diabete che ha iniziato in una giovanetta di 19 anni da circa un anno. La glicemia malgrado la dieta e il digiuno non si abbassa al disotto di 1.60, vediamo anzi che tende subito a risalire appena il regime dietetico diviene meno severo. Dobbiamo sicuramente in questo caso fare una prognosi severa.

T. M., a. 49. — Riferisce che nel 1918 cominciò a notare polifagia, polidpsia, poliuria, intenso prurito ai genitali esterni, modica febbre, ambliopia. Fu riscontrato zucchero nelle urine e venne sottoposta a cura dietetica: scomparve lo zucchero dell'urina e si attenuarono notevolmente i sintomi accusati.

Presenta ora i segni clinici di una cirrosi epatica per cui viene accolta in Clinica.

L'esame delle urine dimostrò presenza di albumina, gr. 3 ‰; assenza di zucchero; nel sedimento numerose emazie, cilindri ialini e granulosi. La glicemia è di gr. 2.50 ‰.

Durante la degenza la ricerca dello zucchero nell'urina fu quasi sempre negativa, talvolta si dimostrarono piccole quantità di zucchero, non mai superiori al 2 ‰, anche somministrando idrati di carbonio.

In questo caso quindi abbiamo un diabete con cirrosi epatica e nefrite cronica. Le urine sono aglicosuriche, ma esiste netta iperglicemia.

D. R., a. 60, portinaio. — Dal maggio 1920 ha notato astenia, poliuria, polidpsia, da qualche mese ischialgia sinistra. Esaminate le urine gli fu riscontrato zucchero.

Non lues, non abusi dietetici, nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi personale.

Il 2 giugno 1921 presenta glicemia gr. 2.3 ‰, glicosuria gr. 20 ‰. Non albumina, non acetone.

Il 6 giugno ed il 7 resta per due giorni a digiuno completo. Il giorno 8 giugno la glicemia è gr. 1.2 ‰, le urine sono aglicosuriche.

Non ho più rivisto questo malato, ma il collega Dr. Trenti che ha avuto più volte occasione di osservarlo, mi ha riferito che con un regime non molto severo le urine si mantengono aglicosuriche o talvolta presentano tracce di glucosio, che lo stato generale è ottimo e subbiettivamente il paziente si sente bene. Scomparsi tutti i dolori nevralgici.

Notevole è in questo caso il rapido abbassamento della glicemia che da 2.3 ‰ dopo due giorni di digiuno è scesa a gr. 1.2 ‰. Fatto che dimostra che si trattava di un caso di diabete non grave, ed infatti facilmente modificabile da una giusta terapia.

T. R., a. 62. — Diabete. Cateratte bilaterali.

L'infermo da circa quattro anni cominciò a notare deperimento, astenia, poliuria, polidpsia. Esaminate le urine fu trovato glucosio. Non ha mai fatto cure regolari. La glicosuria ha sempre oscillato da 40 a 60 ‰, mai acetone, non albumina. La quantità giornaliera dell'urina non ha mai superato tre litri. Non ha mai avuto malattie degne di nota. Non lues, non abusi dietetici.

Entra in Clinica il 5 giugno 1921. All'ingresso si nota: urina gr. 2500, glucosio gr. 60 ‰, non acetone, non albumina. La glicemia è gr. 2.7.

Fu sottoposto ad un giorno di digiuno completo e poi a dieta limitata. Troviamo il giorno 19 giugno nelle urine gr. 18 ‰ di glucosio. Nei giorni successivi le urine divennero aglicosuriche. La glicemia fu il 19 giugno gr. 2.1 ‰, il 20 giugno gr. 2 ‰, il 22 giugno gr. 1.2 ‰.

L'infermo uscì dalla Clinica e non fu possibile seguirlo. Qualche giorno dopo si sottopose, nel reparto oftalmico di S. Giacomo, all'operazione delle cateratte con esito buono.

Da informazioni poi avute so che seguendo il regime prescrittogli è notevolmente migliorato nello stato generale.

L'esame di questi casi dimostra chiaramente l'importanza che ha lo studio della glicemia nel diabete; importanza non solo teorica, ma anche pratica.

In ogni caso di diabete è necessario ricercare la quantità dello zucchero nel sangue; questo esame è indispensabile non solo per un'esatta diagnosi, ma anche per la prognosi e per una giusta terapia. L'iperglicemia rappresenta un dato indispensabile per misurare la gravità della malattia, e più che la quantità dello zucchero è importante conoscere la mobilità del livello glicemico.

Il persistere di una concentrazione glicemica elevata, la tendenza a un graduale aumento del livello renale, mentre il paziente è tenuto a razionale dieta antidiabetica, è un segno prognostico grave e spesso indica l'insorgere di complicazioni.

Lo studio della glicemia ci dimostra anche che non vi è un rapporto fra

la quantità di zucchero del sangue e la quantità secreta per i reni. Come abbiamo già visto, pazienti con molto zucchero nel sangue possono eliminarne relativamente poco nelle urine, mentre in casi con glicemia normale o inferiore alla normale, si può avere glicosuria abbondante. Sempre quando si rileva glicosuria si dovrebbe eseguire la determinazione dello zucchero del sangue; si conoscono infatti glicosurie senza iperglicemia, il cosidetto *diabete renale*.

Ci riserviamo a ritornare su questo argomento quando avremo un maggior numero di osservazioni. È necessario tener presente però questa glicosuria senza iperglicemia, glicosuria di prognostico benigno e la cui terapia non deve essere la comune terapia antidiabetica.

Io credo che stabilita esattamente l'esistenza di un diabete renale, possano i soggetti affetti di questa forma di glicosuria senza iperglicemia, essere anche accettati dalle Compagnie di assicurazione vita.

Il criterio diagnostico del diabete renale deve ad ogni modo basarsi sul carattere della glicosuria che esiste anche a digiuno e persiste anche nel digiuno prolungato, sulla presenza della glicosuria con una glicemia normale.

Ambard ammette che per ogni individuo normale esista un tasso glicemico al disotto del quale il metabolismo degli idrati di carbonio è disturbato, al disopra del quale è insufficiente. Questo tasso glicemico, che Ambard chiama *glicemia critica,* sarebbe caratterizzato dalla comparsa dei corpi acetonici nelle urine. Nel soggetto normale questa *glicemia critica* oscillerebbe fra 0.80 e 0.85. Nel diabetico è variabilissima e oscilla, secondo i casi, da 1.20 a 7.50 ed è tanto più elevata, quanto il diabete è più grave.

Secondo Chabanier la glicemia critica costituisce una misura sicura dello stato del metabolismo degli idrati di carbonio.

Per trovare questa glicemia critica i soggetti in esame sono messi ad un regime fisso in grassi, poi si riducono gli idrati di carbonio fino all'apparizione d' acetone nelle urine, e si dosa allora la glicemia. La glicemia critica rappresenterebbe quindi il tasso di concentrazione limite del sangue in glucosio che con un regime fisso in grassi impedirebbe l'acetonuria.

Questo concetto però di *glicemia critica* come è stato enunciato da Ambard ed illustrato da Chabanier è oggi oggetto di obbiezioni numerose che trovano fondamento in obbiezioni di ordine tecnico, e nell'osservazione clinica. L'osservazione clinica ci dimostra che ci sono casi con glicemia elevata con notevole glicosuria, con intensa acidosi, e che diminuendo gli idrati di carbonio, togliendo addirittura ogni alimento, e sottoponendo il paziente a sola dieta idrica, la glicosuria si attenua e scompare, l'acetone si riduce e scompare, la glicemia si abbassa.

Vi sono invece casi con iperglicemia non molto notevole, senza acetone, nè acido diacetico nelle urine, nei quali appena la dieta diventa meno severa, la glicemia si alza presentandosi nuovamente acetone e acido diacetico. Così pure sono di comune osservazione casi di diabete grave, consuntivo, con iperglicemia elevata, con intensa acidosi, in cui pure somministrando idrati di carbonio non si riesce a migliorarne le condizioni.

Che vi sia quindi un rapporto di causa ed effetto fra glicemia ed acitosi

è una cosa molto dubbia e che ancora va studiata: certo l'osservazione clinica fa rilevare fatti che sembrano negare valore alle vedute di Ambard e di Chabanier. Si tratta ad ogni modo di un argomento molto complesso: *l'iperglicemia è l'espressione sicuramente di un grave disturbo nel metabolismo generale*, e non solo degli idrati di carbonio, e per cui non abbiamo elementi sufficienti per affermare il rapporto diretto fra il modificarsi della glicemia ed il comportarsi dei corpi acetonici.

Ho fatto alcune osservazioni, specialmente nei diabetici sottoposti a digiuno, studiando il modificarsi giornaliero della glicemia e dei corpi acetonici. Ho quasi sempre notato con l'abbassarsi della glicemia, la diminuzione anche di questi corpi nell'urina.

Lo studio della glicemia nei diabetici ha una importanza veramente grande non solo dal punto di vista diagnostico, ma anche prognostico e terapeutico, ed è la ricerca dello zucchero nel sangue, nella clinica del diabete, un mezzo di esame di cui oggi non può farsi assolutamente a meno.

Seguire l'evoluzione della glicemia sotto l'influenza della cura è condizione necessaria per poter esattamente vedere l'azione e l'utilità del regime prescritto e per poter fare un esatto prognostico. Bisogna non determinare la glicemia per sè sola, senza tener calcolo della dieta. Una glicemia elevata in un dato momento può non essere indice di gravità di un diabete. Possiamo trovare in un caso di diabete leggero una glicemia elevata e in un caso di diabete grave una glicemia bassa. Nei casi di diabete non grave però, con la cura la glicemia si abbassa al tasso normale, e si mantiene basso quando il malato segue il regime stabilito. Nei casi di diabete grave invece, malgrado il regime severo, non si riesce a riportare la concentrazione glicemica a valori normali, ed anche con il digiuno, e pure non essendovi glicosuria, la glicemia resta sempre elevata. Vi sono poi dei casi in cui con il digiuno si riesce ad abbassare fino al livello normale la glicemia, ma appena il paziente è sottoposto a dieta con idrati di carbonio, sia pure in quantità minima, la glicemia torna a rialzarsi anche senza che subito ricompaia la glicosuria.

IPERGLICEMIA ADRENALINICA.

Blum, nel 1901, con esperienza sui cani e sui conigli, dimostra che la iniezione di estratto surrenale provoca glicosuria. In seguito Herter e Richards riconobbero questa azione dovuta all'adrenalina, e Zülzer e Metzger, trovarono che la glicosuria adrenalinica si accompagna ad iperglicemia.

Molti lavori succedettero a questi con l'intento di chiarire la patogenesi di questo diabete adrenalinico.

Numerose esperienze dimostrano anzitutto che l'adrenalina agisce mobilitando il glicogene epatico. Falta e Priestley osservarono che dopo la legatura di tutti i vasi epatici l'iniezione di adrenalina diventa inefficace. Frank e Jsaak trovarono lo stesso fatto dopo avvelenamento da fosforo, ergotossina, idrato di cloralio. Ma la dimostrazione più chiara fu data da Michaud, sperimentando su cani con fistola di Eck: in questi animali l'iperglicemia adrenalinica manca completamente.

L'adrenalina quindi agirebbe sul fegato, e stimolando nel fegato le terminazioni nervose simpatiche, mobilizza il glicogeno determinando l'iperglicemia e la glicosuria.

Questo concetto troverebbe appoggio nelle ricerche sperimentali di Starkenstein, il quale dimostrò che l'azione dell'adrenalina è rinforzata da una serie di sostanze che eccitano il simpatico (cocaina, caffeina, paraldeide), mentre altre sostanze che hanno azione paralizzante sul simpatico impediscono la glicosuria adrenalinica.

Molte ricerche sono state condotte sugli animali per studiare il meccanismo di azione della iperglicemia adrenalinica.

Achard, Ribot e Binet hanno cercato di illustrare con numerose esperienze sui cani l'azione dell'adrenalina sul potere che l'organismo possiede di fissare e di bruciare il glucosio, ed i rapporti fra l'adrenalina e l'estratto pancreatico e questo potere glicopessico e glicolitico. Hanno anche studiato l'azione della adrenalina nell'animale spancreatizzato. Questi AA. hanno dapprima determinato i caratteri dell'iperglicemia provacata con iniezioni intravenose di glucosio, e dopo avere stabilito questi caratteri, hanno studiato le variazioni di questa iperglicemia, quando contemporaneamente allo zucchero si inietta una certa quantità di adrenalina o di estratto di organo.

L'aggiunta di adrenalina allo zucchero iniettato determina una iperglicemia più alta che la somma degli aumenti determinati dall'adrenalina sola o del glucosio solo. La durata di questa iperglicemia è maggiore. Sembra quasi che l'organismo sotto l'influenza dell'adrenalina sia divenuto incapace di fissare e di bruciare lo zucchero. A conferma di ciò starebbero le esperienze di R. Lépine e Boulud che dimostrarono come a una iniezione di adrenalina segue una diminuzione considerevole del potere glicolitico del sangue in *vitro,* e le esperienze di Ch. Achard e G. Desbouis che non trovarono, dopo iniezioni di adrenalina, aumento di CO_2 nell'aria espirata, aumento che si osserva quando si somministra il glucosio senza l'adrenalina.

Numerose ricerche sperimentali, specialmente in questi ultimi anni, sono state fatte per studiare i rapporti fra le ghiandole surrenali ed il pancreas, e ricordiamo specialmente le ricerche di R. Pemberton e G. E. Sweet, E. Gley, Lusk, Graham e Riche, F. C. Mann e Della Drips, Hedon e Giraud. In cani totalmente spancreatizzati l'iniezione di adrenalina non determina iperglicemia, si ha invece ancora iperglicemia se il pancreas non è stato asportato completamente.

Nell'uomo la glicemia adrenalinica invece è stata poco studiata, mentre una ricchissima letteratura esiste sulla glicosuria adrenalinica. Però il valore semeiologico che si credeva poter dare alla glicosuria adrenalinica è ormai molto discusso, e tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che la glicosuria dopo iniezioni di adrenalina non è un fatto costante.

Certamente ciò è anche in rapporto con le dosi troppo piccole (cioè un milligrammo, al massimo tre milligrammi) che si adoperano nell'uomo, dosi che rappresentano 1/30 della dose adoperata per i conigli.

Secondo Eppinger, Falta, Rudinger, ha molta importanza per la glicosu-

ria adrenalinica il tono dei nervi autonomi: l'adrenalina provocherebbe glicosuria solo nei soggetti simpatico tonici, non sui vagotonici, opinione questa però discussa e contradetta da altri ricercatori.

Brösamlen in 35 casi studiati ha provocato glicosuria solo in quattro, e si tratta di un morbo di Basedow, di una adiposi endogena, di un caso di tubercolosi e di una leucemia mielogena.

Io anche ho ricercato più volte la glicosuria dopo iniezioni di adrenalina e esaminando le urine per due o tre ore dopo l'iniezione, adoperando per le ricerche il reattivo di Fehling, non ho quasi mai riscontrato glicosuria. Ricordo di aver fatto queste ricerche specialmente in malarici cronici ai quali si iniettava adrenalina per determinare possibilmente l'immissione in circolo di parassiti malarici, e nei molti casi in cui è stato iniettata adrenalina non ho riscontrato con i comuni reattivi glucosio nelle urine emesse nelle ore successive all'iniezione.

La glicosuria adrenalinica rappresenta quindi una prova di dubbio valore. La reazione glicemica che segue all'iniezione di adrenalina può forse essere più utilmente adoperata in clinica.

Nei casi da me esaminati iniettavo due milligrammi di cloridrato di adrenalina. La glicemia veniva determinata subito prima dell'iniezione, venti minuti dopo l'iniezione e un'ora dopo l'iniezione. In generale i malati non hanno accennato gravi disturbi, eccetto lieve cefalea e cardiopalmo.

Riassumo nella seguente tabella i dati osservati:

NOME	DIAGNOSI	Glicemia prima delli iniezione	Glicemia 20 dopo iniezione di 2 mmg. di adrenalina	Glicemia I H dopo l'iniezione
F. C	Morbo di Basedow	0.9	1.4	0.98
A. B	Id. Id.	0.8	1.6	—
	Morbo di Parkinson	0.75	1.2	—
T. P	Ipotiroidismo	0.80	1.0	—
U. P	Morbo di Addison	0.42	0.55	0.50
R. S	Id. Id.	0.30	0.52	—
T. E	Diabete mellito	2.20	2.25	2.10
S. S	Id. Id.	3.20	3.40	—
R. S	Id. Id.	2.09	2.12	—
T. M	Id. Id.	2.50	2.60	2.55
D. N	Lues - Nefrite cronica-Glicosuria .	0.94	1.20	0.98
D. L	Tumore della testa del pancreas . .	0.36	0.60	—
M. C	Carcinoma gastrico	0 85	1.20	1.6

Dall'esame di questi casi si rileva come, eccetto che nei casi di diabete, all'iniezione di due mmg. di adrenalina segue una iperglicemia abbastanza notevole dopo venti minuti; dopo un'ora la concentrazione glicemica è generalmente ritornata al valore iniziale.

Nei quattro casi di diabete osservati l'iniezione di adrenalina provocò un aumento minimo della glicemia. Questo fatto è stato rilevato anche da Eppinger, Falta, Rudinger e Brösamlen. Tuttavia Brösamlen in qualche caso di diabete avrebbe trovato un notevole aumento dell'iperglicemia. Questo differente comportamento potrebbe trovare la sua spiegazione in una diversa patogenesi dei vari casi di diabete. I casi che rispondono con un aumento minimo o con nessun aumento della glicemia dopo un'iniezione di adrenalina sarebbero, secondo Brösamlen, in rapporto con una ipereccitabilità del vago che porterebbe ad un'aumentata secrezione interna del pancreas. Quei casi di diabete invece nei quali la concentrazione glicemica viene fortemente influenzata dall'adrenalina sarebbero in dipendenza ad una ipereccitabilità del simpatico, che porterebbe ad inibizione della funzione interna pancreatica.

Questa interpretazione, data per spiegare il diverso comportamento dei diabetici di fronte all'adrenalina, non credo però possa essere accettata senza riserva. Per ora è importante constatare il fatto che in generale nei diabetici non si ha una netta iperglicemia adrenalinica: l'osservazione successiva ci potrà dire se questa reazione adrenalinica possa nella clinica del diabete essere utilmente adoperata per penetrare l'oscuro problema della patogenesi.

LA GLICEMIA IN VARI STATI MORBOSI.

Il comportamento dello zucchero nel sangue dei vari stati morbosi, prescindendo dal diabete, è stato oggetto di numerose ricerche da parte di parecchi osservatori.

Si è notato anzitutto che in molte malattie, sia acute che croniche, si può trovare un aumento dello zucchero del sangue, mentre in altri stati morbosi si ha una diminuzione della glicemia.

Sappiamo che i vari traumi del sistema nervoso centrale sono spesso accompagnati da glicosuria ed iperglicemia. Liefmann e Stern trovarono iperglicemia in un caso di tumore cerebrale (gr. 2.4 ‰), Hollinger in un caso di apoplessia (gr. 3.1 ‰), Leire in un caso di emorragia cerebrale (1.5 ‰).

Ma anche nelle malattie dei nervi periferici si osserva spesso iperglicemia. Così Frank trovò nella sciatica valori da 2.0 a 2.6 ‰; altri autori però non confermarono questi reperti.

Nelle malattie febbrili l'iperglicemia si osserva frequentemente: Hollinger e Leire, in una serie di ricerche su malati di polmonite, trovarono quasi sempre valori superiori alla norma. È interessante notare che dopo la crisi la glicemia rapidamente diminuisce. Anche nella tubercolosi miliarica, nel tifo, nell'erisipela, nella scarlattina, nella setticemia, fu osservato un discreto aumento dello zucchero del sangue.

Von Noorden osservò inoltre che nella polmonite l'iperglicemia alimentare è molto più spiccata che nel normale.

Valori piuttosto alti, ma sempre inferiori a quelli riscontrati nelle malattie febbrili, furono trovati da Hollinger e Leire in alcuni casi di malattie afebbrili accompagnate da dispnea (asma bronchiale, vizi di cuore, miocardite, sclerosi miocardica). Probabilmente questi casi sono da mettere in rapporto con la iperglicemia da asfissia, che può raggiungere gradi elevati.

Freund, Trinkler e Bang, comunicano reperti di iperglicemia (da 1.4 a 3.3 ‰) in parecchi casi di tumori maligni.

Nelle malattie epatiche la glicemia di solito non è superiore alla norma, ma l'iperglicemia alimentare raggiunge valori più alti. Wehrle ha tentato di spiegare questo fatto con la intossicazione generale che esiste in questi stati morbosi.

La glicosuria nel morbo di Basedow è un reperto piuttosto frequente; alcune osservazioni dimostrano che questa glicosuria è accompagnata talora da iperglicemia; secondo altri autori, si trova invece spesso ipoglicemia. Viceversa negli stati ipotiroidei (mixedema), fu trovato quasi costantemente ipoglicemia, con valori da 0.5 a 0.6 ‰ (Geyelin). Dopo somministrazione di estratto tiroideo la glicemia può salire ai valori normali.

Quasi sempre si trova ipoglicemia nel morbo di Addison, spesso negli stati di disfunzione ipofisaria.

Anche nella distrofia muscolare, affezione di probabile natura endocrina, si è notata una accentuata ipoglicemia.

Molte ricerche sono state eseguite per determinare se nelle nefriti esista o no iperglicemia ed i risultati dei vari A. A. sono contradittori fra loro. Senza riportare i dati che si riscontrano nella letteratura, ma giovandomi della numerosa casistica esaminata da me in collaborazione anche con i dottori Ajello e Maugeri, posso coucludere che non in tutte le forme di nefriti si ha iperglicemia e che generalmente aumento della glicemia si riscontra nella nefrite con ritenzione azotata. Non si può certo affermare che esista un parallelismo fra l'iperglicemia e l'aumentato contenuto di urea nel sangue, ma sicuramente nei casi che si possono seguire con esami ripetuti e sistematici si può osservare che con l'aumentare della azotemia anche la glicemia.

Fra i numerosi casi esaminati, ricordo un uremico anurico ricoverato in clinica dal 6 marzo al 16 marzo 1921. Questo malato aveva soppressione completa della secrezione urinaria, e solo negli ultimi giorni emetteva pochissima quantità di urina. L'azotemia che il 6 marzo era gr. 4.23 ‰, salì nei giorni successivi a 5.21, 5.99, 7.04, 5.86, 6.78, 6.52 e il giorno precedente alla morte era gr. 8.3 ‰. In questo malato la glicemia oscillò da 0.9 a 1.5 ‰, l'iperglicemia quindi si manteneva non certo in rapporto alla notevole azotemia. Nei nefritici quindi quando il rene funziona male, vi è sempre iperglicemia di grado però non elevato.

Iperglicemia è stata trovata nei casi di ipertensione, fatto questo che si deve mettere in rapporto con la glicosuria transitoria che talvolta compaiono in soggetti di una certa età con aumentata pressione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA.

ALLEN F. *Treatment of diabetes mellitus*, 2a ed., 1917.
BANG I. *Der Blutzucker*. Wiesbaden, 1913.
ID. *Biochem. Zeitsch.*, 1913, 49, 1.
ID. *Biochem. Zeitsch.*, 1914, 57, 300.
BAUDOUIN. *Etude sur quelques glycémies*. Tesi, Parigi, 1908.
ID. Relazione al XV Congresso franc. di Medicina, 1921, Strasburgo.
BAUDOUIN-FANDARD. Tesi della Facoltà di Scienze. Parigi, 1918.
GILBERT-BAUDOUIN. Comptes-rendus Soc. biol., 1908, dic. 710. — Id., id., nov. 458.
CAMMIDGE P. J. Practitioner, 1920, 2, 114.
BIERRY e PORTIER Soc. de Biol., 1909.
FOLIN O. e WU H. Journal biol. chem., 1919, maggio, 81.
FRANCK. Zeitsch f. phys. Chem., 1910-1911.
LIEFMANN e STERN. Biochem. Zeitsch., 1906, 1, 299.
WACKER. Zeitsch. f. phys. Chem., 1912.
MORGULIS S. e JAHR M. H. Journ. biol. Chem., 1919, 8, 119.
JACOBSEN. Biochem. Zeitsch., 1913, LVI, 471.
BAILLEY. Arch. int. med., 1917, XXIII, 455.
HOPKINS. Amer. J. Med. Sciences, 1915, CII, 254.
LÉPINE. *Le sucre du sang*. Parigi, 1921.
V. NOORDEN. Die Zuckerkrankheit. Berlin, 1917.
NAUNYN. Der Diabetes Mellitus, Wien, 1906.
HAMMAN e HIRSCHMANN. Arch. int. Med., 1917.
RHODENBURG, BERHARD, KREHBIEL. Journ. Amer. med. Assoc., 1919, 24 maggio, 1528.
SCHIROKAUER H. Berl. Klin. Woch., 1912, 38, 1920, 20, 227.
WILLIAMS e HUMPHREY. Arch. int. med., 1919, 23, 537.
STROUSE. Arch. int. med., dic. 1920, 6.
JANNAY e ISAACSON. Arch. int. Med., agosto 1918.
ID. ID. Journ. Amer. Med. Assoc., aprile 1918.
DENIS e AUB. Arch. int. Med., dic., 1917.
CUNNING e PINESS. Arch. int. Med., 1917, XIX, 577.
GRAHAM. Lancet, 7 maggio 1921.
KINGOGOTO e NOBUJOKUNO. Arch. int. Med., luglio 1918; id., id., febbraio 1921.
BERGMARK. Jahrb. f. Kinderheilk., 1914, LXX, 373.
BING e JACOBSON. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1911, CXII, 297.
MAC GASKEY. Journ. Amer. Med. Assoc., 1919, LXXII, 245.
RHODENBURG, BERNHARD e KREHBIEL. Am. J. Med. Sc., aprile 1920, 577.
KUND FABER. Soc. de Biol., marzo 1920.
RATHERY e GRUAT. Journ. méd. franç., 1920.
AMBORD e CHABANIER. Relazione al XV Congresso francese di medicine. Strasburgo, 1921.
ADDIS e WATANABE. J. of biol. chem., 1916, XXIV, 203.
CHAUSSIN. Tesi della Facoltà di Scienze, Parigi, 1920.
SILVESTRI S. Policlinico, Sez. Pratica, 1920.
SILVESTRI S. e AJELLO G. Policlinico, Sez. Pratica, 1920.
EPPINGER, FALTA, RUDINGER. Zeitsch. f. Klin. Med., 1908, 66, 1; 1909, 67, 380.
ZÜLZER. Berl. Klin. Woch., 1901, 48; id., id., 1907, 474.
WEILAND. Zentralbl. f. Phys. u. Path. d. Stoffw., 1910, n. 13.

III.

Clinica Medica della R. Università di Bologna
diretta dal prof. Pietro Albertoni

La glicemia nelle malattie infettive

Ricerche della dott.ssa Luisa Dertil, assistente.

È noto dalle antiche ricerche di Manassein (1) che nella febbre il fegato si impoverisce o diviene privo di glicogeno. In queste ricerche però non si teneva abbastanza conto dell'influenza che può avere l'alimentazione, così che la scomparsa del glicogeno poteva riferirsi all'inanizione parziale o totale. Il contenuto di glicogeno del fegato veniva desunto dalla quantità di glucosio determinata col metodo di Fehling, direttamente sull'estratto acquoso del fegato stesso, tolto dall'animale almeno un'ora dopo la morte. Le esperienze furono in massima parte fatte su conigli, che erano alimentati con cibo misto (pane, fieno, avena, cavoli). La febbre era provocata mediante iniezioni di pus sotto la pelle. Nei conigli febbricitanti l'appetito era diminuito, ma non in alto grado, invece nell'unico cane osservato, negli ultimi due giorni l'animale mangiò appena la metà del solito. L'uccisione degli animali avveniva sempre alla stessa ora e col taglio di ambedue le carotidi.

Sull'impoverimento di glicogeno nella febbre esistono osservazioni parziali di Halliburton, Claude Bernard, Stolnikow, ma la questione del glicogeno è stata sistematicamente studiata dal May (2), che trovò una notevole diminuzione del glicogeno epatico in conigli infettati e febbricitanti in confronto di animali di controllo, che avevano temperatura normale. Egli iniettava nello stomaco dei conigli grammi 30 di zucchero di canna sciolti in grammi 150 di acqua, e li uccideva quindici ore dopo tale somministrazione. Nei conigli che aveva infettati per mezzo di iniezioni di colture in brodo molto virulente del mal rossino e perciò febbricitanti, trovò che il massimo del glicogeno in questi non arrivava mai al minimo trovato nei conigli sani nelle stesse condizioni di esperienza. Questi dati furono confermati da Hergenhahn, mentre esistono differenze riguardo al glicogeno muscolare, poichè May trovò aumento ed Hergenhahn diminuzione di esso.

La questione del glicogeno si connette a quella del contenuto di zucchero

nel sangue. Intanto non venne sempre confermata la previsione che nella febbre alla rapida scomparsa della riserva di glicogeno debba fare riscontro un aumento dello zucchero circolante. Infatti mentre Kaufmann e Charrin (3) trovarono una diminuzione della glicemia in animali innestati con colture di stafilococco piogeno o colle sue proteine, ricerche confermate da Noel Paton, Colla invece dimostrò che nel carbonchio dapprima si aveva diminuzione della glicemia, poi col prolungarsi della febbre aumento dello zucchero nel sangue con scomparsa del glicogeno dal fegato, e ciò in accordo a quanto avevano trovato May ed Hergenhahn.

Non meno contradditori sono i dati intorno all'influenza sull'eliminazione dei carboidrati per l'orina. Poll (4) rispetto alla glicosuria — *e saccharo* — nella febbre, senza alcun rapporto col diabete mellito, trovò che in casi di polmonite, tifo, scarlattina, difterite, sepsi, angina, dopo la somministrazione a digiuno di grammi 100-150 di glucosio veniva eliminata una notevole frazione dello zucchero introdotto, risultati che furono poi confermati da Klemperer e da Campagnolle (5) e che Hergenhahn non potè constatare.

In quanto all'influenza delle malattie febbrili sulla glicosuria nel diabete, mentre alcuni autori (Griesinger, Popoff) non avevano osservato nessuna variazione della glicosuria, altri invece trovarono diminuzione (Bamberger, 1863 - Gerhard 1879), fino a scomparsa di essa durante il periodo febbrile (Ryba, Plumert, Semon), sì che in generale dapprima si credette che la glicosuria diminuisse di regola durante la febbre per una maggior tolleranza verso i carboidrati introdotti col cibo (V. Noorden). Nuove ricerche però (Bussenius, 1896 - Hirschfeld, 1900 - Naunyn, 1901 - Müller - Brasch, 1907) dimostrarono che può avvenire anche il fatto opposto, tanto che V. Noorden più recentemente ritiene dimostrato che durante la febbre si ha aumento della glicosuria, mentre nei casi di diminuzione la causa in genere risiede nell'astinenza del malato durante il processo febbrile. In appoggio a tali risultati stanno inoltre le ricerche di Mohr (6) che riscontrò casi di diabete, in cui durante il processo febbrile si ebbe un aumento della glicosuria, e casi in cui tale aumento fu tardivo, cioè dopo cessata la febbre. Questi fatti hanno naturalmente portato ad ammettere un rapporto fra infezioni e diabete, poichè sovente si sono descritti casi di diabete consecutivi a pregressa influenza (Holsti), come pure a tifo, scarlattina, tosse convulsiva, morbillo. D'altra parte in appoggio ad un probabile rapporto fra infezione, malattie del pancreas e diabete, Hirschfeld (7) riporta le osservazioni fatte su due individui ambedue sani, ma con parenti molto prossimi affetti da diabete, i quali in seguito l'uno ad influenza, l'altro ad angina accompagnata da febbre, presentarono segni di pancreatite accompagnata da glicosuria. Da ultimo sono da notare le ricerche di Nebelthau (8), il quale sperimentò nei cani con diabete pancreatico l'influenza che hanno sulla glicosuria i bacteri pirogeni, e giunse a concludere che soltanto i bacilli tubercolari portano una scomparsa della glicosuria, mentre tutti gli altri sono senza influenza, ricerche queste che dimostrano la grande differenza che esiste fra questo caso e quello dell'uomo, perchè i rapporti che si verificano nel diabete sperimentale degli animali, non possono senz'altro riportarsi al diabete umano.

P. F. Richter (9) osservò un contegno differente in rapporto alla eliminazione dello zucchero nella glicosuria adrenalinica. Con la medesima altezza della febbre l'effetto fu diverso a seconda dell'infezione. Nella pneumonite e nella morva si ebbe diminuzione, nel carbonchio e nell'infezione da piocianeo si ebbe aumento della eliminazione dello zucchero. Non meno strana di tali differenze è l'incongruenza osservata in vari casi fra il contenuto di zucchero del sangue e quello dell'orina. Secondo V. Noorden si può osservare talora una notevole iperglicemia senza glicosuria. Ne segue che ricerche le quali riguardino soltanto l'orina senza una contemporanea analisi dello zuchero del sangue, non sono sufficienti a dimostrare la mancanza di anomalie nel ricambio. Forse in ciò sta la ragione di parecchie differenze nei risultati osservati.

Per chiarire maggiormente l'azione della febbre sul modificato ricambio dei carboidrati bisogna considerare separatamente i due fattori di essa: infezione e aumento di temperatura. Hirsch e Rolly (10) studiarono l'influenza della pura ipertermia (senza infezione) sul glicogeno, per mezzo della così detta puntura cerebrale. Questi A. in accordo con P. F. Richter trovarono che nei conigli la semplice ipertermia determinava una diminuzione del glicogeno degli organi ed un aumento della glicemia. Tali ricerche vennero a confermare quanto aveva già osservato Noel Paton, che pure dimostrò un aumento della glicemia nell'ipertermia artificiale ed una diminuzione di essa negli animali affetti da febbre dovuta ad iniezioni di bacteri. L'importanza di questi fatti è diversa per le diverse specie di ipertermie. Gli animali resi privi di glicogeno non reagirebbero più alla puntura cerebrale con un aumento della temperatura corporea; essi riacquisterebbero questa proprietà, quando i depositi di glicogeno fossero reintegrati mediante l'introduzione di carboidrati. Diversamente si comportava la febbre infettiva.

Nel coniglio gli agenti infettivi e i loro veleni, sia che l'animale avesse glicogeno o meno, producevano sempre un aumento di temperatura, quindi la presenza del glicogeno non era una condizione alla quale fosse subordinata l'ipertermia. Gli autori da queste ricerche trassero conclusioni molto importanti sulla patogenesi della febbre. Secondo essi nella pura ipertermia il materiale che viene consumato è il glicogeno. In questo caso la sorgente del calorico sarebbe data dai carboidrati e l'aumentato consumo di albumina rappresenterebbe soltanto un fatto secondario. Fondamentalmente diversa è invece la febbre da infezione. In questa vanno di pari passo fin dal principio il consumo di albumina abnormemente alto e l'aumentato ricambio dei carboidrati. Si potrebbe ammettere un rapporto fra la demolizione specifica dell'albumina distrutta e una stimolazione centrale nel senso dell'ipertermia da puntura cerebrale, benchè un nesso causale di questi due momenti rimanga dubbio. Questi risultati nelle loro estreme conseguenze porterebbero al concetto che l'aumentata distruzione di una sostanza (sia albumina o carboidrati) possa essere la causa diretta di una ipertermia, poichè un'alterazione della dispersione del calore può aversi tanto nella pura ipertermia quanto nella febbre. Se nel primo caso (ipertermia semplice) secondo le esperienze di Hirsch e Rolly si ha l'ipertermia soltanto con la presenza dei carboidrati, e nel secondo anche in assenza

di essi, non resta altra conclusione che questa: che nella puntura cerebrale la distruzione di carboidrati sia stata causa o una delle cause per l'innalzamento della temperatura corporea.

Tuttavia i dati, sui quali si poggia questa opinione, non sono stati confermati da Senator e da P. F. Richter (11). A seconda del contenuto o no di glicogeno esistono bensì differenze nella misura dell'ipertermia, ma non differenze di principio. Sopra tutto non è confermata la differenza fra pura ipertermia e febbre tossica in rapporto alla qualità del materiale distrutto. La produzione di un aumento di temperatura nell'organismo animale non sarebbe in ogni caso collegata al contenuto di glicogeno degli organi, tanto meno una aumentata distruzione del glicogeno o di un'altra sostanza sarebbe la causa dell'aumento di temperatura (Senator).

I risultati contraddittori sull'influenza della febbre nel consumo dei carboidrati e specialmente sullo zucchero del sangue troverebbero in parte la spiegazione nella diversa influenza esercitata dai due componenti l'infezione e la ipertermia. Producono un aumento della glicemia [Senator (12)] l'aumento della temperatura e del consumo dell'albumina, poichè una maggiore quantità di carboidrati può derivare dall'albumina. Produce diminuzione (P. F. Richter) la presenza di bacteri o dei loro prodotti di ricambio. A ciò poi si aggiungerebbe l'influenza di una inanizione più o meno intensa e forse anche di una eventuale alterazione dell'attività renale, la quale modificherebbe i rapporti di eliminazione dello zucchero e rispettivamente favorirebbe il suo accumolo nel sangue. A seconda che questi singoli fattori agiscono insieme o antagonisticamente, in maniera diversa si comporterebbero i rapporti di distruzione dei carboidrati nella febbre.

Sempre seguendo lo stesso ordine di fatti Embden, Lüthje e Liefmann dimostrarono che nel cane la diminuzione della temperatura esterna produce aumento dello zucchero nel sangue, mentre l'aumento della temperatura esterna determina diminuzione dello stesso, analogamente a quanto Lüthje aveva già osservato nei cani spancreatizzati, in cui le variazioni dell'eliminazione dello zucchero dipendevano dalla diminuzione della temperatura esterna. Liefmann e Stern trovarono ancora in parecchi casi di pneumonite cruposa un notevole aumento dello zucchero del sangue un'ora dopo la somministrazione di grammi 100 di glucosio, lasciando però indeciso se ciò dipendesse dalla polmonite o dal sintoma concomitante febbre.

Hollinger (13) per risolvere questo punto ha eseguito una serie di osservazioni in malati di polmonite. Il contenuto del sangue in zucchero era superiore alla norma eccetto in un solo caso, e il grado dell'iperglicemia era sovente molto elevato. L'A. ha osservato che in nessuno di questi casi al momento del salasso esisteva zucchero nell'orina a differenza di quanto trovarono i precedenti autori nei diabetici, nei quali con identico grado di iperglicemia si aveva notevole eliminazione di zucchero nell'orina. Inoltre egli ha eseguito successive osservazioni a distanza di vari giorni dalla crisi, ed ha notato che l'iperglicemia era completamente scomparsa. Ad eccezione del caso suddetto, i rimanenti dimostrarono che l'iperglicemia è una manifestazione concomitante della feb-

bre nella polmonite. Hollinger riconoscendo che era interessante estendere le ricerche, ha voluto fare osservazioni su altri malati febbrili ed ha riferito i risultati di 12 casi, in cui figurano malati di scarlattina, tifo, eresipela, tubercolosi, ascessi, sepsi, nei quali però non gli è stato possibile fare esami del sangue dopo la defervescenza, come per la polmonite. Tali risultati sono così uniformi, che permettono delle deduzioni abbastanza sicure. Risulta infatti che come nella polmonite anche nelle altre malattie febbrili l'iperglicemia è un sintoma regolare. Quindi l'iperglicemia rappresenterebbe, astraendo dall'aumento del ricambio generale, una delle modificazioni chimiche più caratteristiche dell'organismo nella febbre. Dei dodici casi suddetti la glicemia fu normale solo in uno (gr. 1 ‰), nel quale d'altra parte la temperatura massima di 38°.1 era assai inferiore a quella degli altri. Anche in questi casi l'iperglicemia talora raggiunse gradi elevati, anzi il valore più alto trovato (gr. 1.74 per mille) corrisponde ad un malato di sepsi cronica, in cui si osservò pure la più alta temperatura. Però Hollinger nota che non si può parlare di una stretta proporzionalità fra temperatura corporea e glicemia; cercando poi di indagare quale rapporto possa esistere fra l'iperglicemia e la patogenesi della febbre, ha osservato che mentre nell'organismo sano l'aumentata produzione di calore accompagnata da un aumento della glicemia serve a mantenere costante la temperatura corporea in presenza di un ambiente più freddo, all'incontro nella febbre la produzione di calore patologicamente aumentata, accompagnata dall'iperglicemia, produce un aumento patologico della temperatura corporea. L'Autore crede però che per ora non si possa, come si può nell'individuo sano, interpretare il rapporto esistente fra l'iperglicemia e l'aumento di temperatura nella febbre (quantunque questo fatto sia costante) come una relazione di causa ad effetto.

I risultati ottenuti da Hollinger concordano con quelli di V. Noorden, il quale già prima aveva riscontrato iperglicemia nella polmonite. Frank poi aveva anche egli notato che il glucosio del sangue in un caso di polmonite da lui studiato era di grammi 1.20 ‰, in un altro di grammi 1.85 ‰ in confronto di grammi 0.70 ‰, grammi 0.90 ‰, che egli considera media normale.

Più recentemente Tachau (14) ha osservato un forte grado di iperglicemia nei malati febbricitanti, a cui aveva somministrato grammi 100 di glucosio; in uno degli otto casi esaminati infatti ha trovato che il contenuto di glucosio nel sangue durante la febbre era di grammi 1.10 ‰, e che dopo la somministrazione saliva a grammi 1.98 ‰.

A conclusioni contrarie invece è giunto Pitini (15), il quale ha riscontrato che nei cani resi febbricitanti con iniezioni di infuso putrido di carne esiste ipoglicemia, mentre abbassando la temperatura con antipirina o fenacitina, ha notato iperglicemia.

Queste sono le più recenti ricerche sul comportamento dei carboidrati nella febbre e le probabili interpretazioni che di esso danno i vari autori. Seguendo gli esperimenti che altri hanno fatti sulla glicemia e glicosuria alimentare nelle malattie infettive acute, io ho voluto osservare nelle stesse il comportamento della glicemia, tenendo conto contemporaneamente dell'eliminazione dello zuc-

chero nelle orine e seguendo il metodo indicato dal prof. Albertoni. Poichè nel sangue del digiuno è stata constatata una quantità media normale di glucosio, che va da un minimo di grammi 0.80 ‰ a un massimo di grammi 1 ‰, e poichè il passaggio dello zucchero nell'orina avviene più facilmente a stomaco digiuno, io ho fatto sì che tutti i malati, su cui ho sperimentato, non avessero preso cibo da 12 ore. Alla mattina praticavo loro un salasso, con cui raccoglievo una certa quantità di sangue, che mescolavo con quantità adeguata di reattivo di Bierry e Portier. Dealbuminizzavo il campione di sangue, seguendo il metodo De Mayer, indi sulla soluzione finale ottenuta facevo il dosamento del glucosio col metodo di Allihn. Appena fatto il salasso, facevo bere ai malati una soluzione di grammi 50 di glucosio in cc. 100 di acqua distillata, e dopo un'ora da tale somministrazione praticavo un secondo salasso, con cui raccoglievo un secondo campione di sangue, che sottoponevo allo stesso trattamento del primo. Ho voluto pure tener conto se contemporaneamente esistesse glicosuria e all'uopo ho esaminato le orine emesse dai malati il giorno antecedente all'esperienza, esaminando poi quelle emesse nelle sei ore consecutive alla somministrazione del glucosio, poichè si sa che se eliminazione di zucchero c'è,

Polmonite e broncopolmonite.

Esperienza	Malato	T. gradi	Somministrazione alla mattina a digiuno di grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 un'ora dopo la somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Differenza p. 1000 grammi	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio
I	M. Giuseppe a. 51	38.3 39.8	gr. 50 di glucosio sciolti in cc. 100 di acqua distillata	0.97	1.76	+ 0.79	negativa	negativa
II	V. Romeo a. 18	38.5 39.5	Id.	1.12	2.15	+ 1.03	negativa	negativa
III	C. Adelaide a. 56	37 1 39.2	Id.	1.14	1.97	+ 0.83	negativa	negativa
IV	C. Giuseppe a. 42	38.0 39.0	Id.	1.08	2.03	+ 0.95	negativa	negativa
V	P. Attilio a. 33	37.0 37.6	Id.	1.10	1.21	+ 0.11	negativa	negativa

questa dura circa sei ore dalla assunzione, toccando il massimo dopo quattro ore (Naunyn).

I malati essendo febbricitanti, erano tenuti ad una dieta liquida ed eguale per tutti; essa consisteva in un litro di latte, tre uova e due tazze di brodo. Io ho fatto le esperienze per le malattie acute più comuni e cioè sulla polmonite, malaria, setticemia, tifo, e poichè durante l'epidemia dell'encefalite letargica fu annesso alla Clinica uno speciale reparto, in cui furono accolti tali infermi, così anche questi ripetutamente sono stati oggetto delle mie osservazioni. Espongo qui le tabelle delle mie esperienze:

Tifo addominale.

Esperienza	Malato	T. gradi	Somministrazione alla mattina a digiuno di grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 un'ora dopo la somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Differenza p. 1000 grammi	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio
I	Z. Fernando, a. 21	38.5 39.8	gr. 50 di glucosio sciolti in cc. 100 di acqua distillata	1.21	1.71	+ 0.50	negativa	negativa
II	B. Oviglio, a. 17	37.2 39.9	Id.	1.15	2.05	+ 0.90	negativa	negativa
III	F. Remo.	37.6 39.7	Id.	1.27	1.61	+ 0.34	negativa	negativa
IV	B. Rosa, a. 23 . .	37.0 39.0	Id.	1.12	2.27	+ 1.15	negativa	tracce lievi rilevabili colla prova dei cristalli di fenilglucosazione
V	M. Cesarina, a. 25.	38.0 39.5	Id.	1.37	1.91	+ 0.54	negativa	negativa

Infezione malarica.

Esperienza	Malato	T. gradi	Somministrazione alla mattina a digiuno di grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Glucosio p. 1000 un'ora dopo la somministrazione dei gr. 50 di glucosio grammi	Sangue: Differenza p. 1000 grammi	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio
I	B. Guido, a. 28 . .	apiretico	gr. 50 di glucosio sciolti in cc. 100 di acqua distillata	0.87	1.78	+ 0.91	negativa	negativa
II	T. Stefano, a. 20 .	id.	Id.	0.91	0.90	— 0.01	negativa	negativa

Setticemia.

Esperienza	Malato	T. gradi	Somministrazione alla mattina a digiuno di (grammi)	Sangue: Glucosio p. 1000 prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio (grammi)	Sangue: Glucosio p. 1000 un'ora dopo la somministrazione dei gr. 50 di glucosio (grammi)	Sangue: Differenza p. 1000 (grammi)	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio
I	R. Ada, a. 23 . . .	37.5 40.2	gr. 50 di glucosio sciolti in cc. 100 di acqua distillata	0.96	2.01	+ 1.05	negativa	negativa

Encefalite letargica.

Esperienza	Malato	T. gradi	Somministrazione alla mattina a digiuno di (grammi)	Sangue: Glucosio p. 1000 prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio (grammi)	Sangue: Glucosio p. 1000 un'ora dopo la somministrazione dei gr. 50 di glucosio (grammi)	Sangue: Differenza p. 1000 (grammi)	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa prima della somministrazione dei gr. 50 di glucosio	Orina: Ricerca dello zucchero nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio
I	C Luigi, a. 52 . .	37.7 38.3	gr. 50 di glucosio sciolti in cc. 100 di acqua distillata	1.16	2.01	+ 0.85	negativa	negativa
II	C. Agostino, a. 77 .	36.8 38.0	Id.	1.10	2.22	+ 1.12	negativa	negativa
III	B. Secondo, a. 21 .	36.2 37.3	Id.	1.13	1.40	+ 0.27	negativa	negativa
V	M. Guglielmo, a. 19.	37.0 38.0	Id.	1.37	1.87	+ 0.50	negativa	negativa
V	C Maria, a. 18 . .	36.8 37.4	Id.	1.21	1.46	+ 0.25	negativa	negativa
VI	C. Luigi, a. 18 . .	37.2 39.0	Id.	1.26	2.11	+ 0.85	negativa	tracce lievi rilevabili colla prova dei cristalli di fenilglucosazione
VII	T. Augusto, a. 49 .	apiretico	Id.	1.50	1.74	+ 0.24	negativa	negativa
VIII	G. Natale, a. 39 .	id.	Id.	1.17	1.40	+ 0.23	negativa	negativa
IX	M. Aldo, a. 27 . . .	37.0 38.6	Id.	1.06	1.56	+ 0.50	negativa	negativa

I risultati ottenuti nelle suddette esperienze dimostrano che in generale la glicemia nelle malattie infettive acute è un po' aumentata, e che si ha facilmente iperglicemia, quando si introduca una certa quantità di glucosio nello

stomaco a digiuno. L'aumento della glicemia il più delle volte ha sorpassato il limite, che si suole considerare come fisiologico, cioè di grammi 0.20 - grammi 0.30 ‰. Ora questo grado di iperglicemia varia a seconda dell'elevazione della temperatura, sì che per lievi innalzamenti termici l'aumento della glicemia è stato minimo e nei limiti fisiologici (esp. 5 nella polmonite ed esp. 3 e 5 nell'encefalite letargica), mentre è stato di grado notevole, quando la temperatura abbia raggiunto gradi molto elevati.

Io non ho riscontrato divergenze di comportamento riguardo al genere dell'infezione, mentre ho quasi sempre osservato che l'elevazione maggiore o minore della temperatura ha influito notevolmente nell'aumentare in maggiore o minor grado il contenuto di zucchero nel sangue. E ciò ho osservato al punto che nell'encefalite letargica pure in malati con sintomi di una certa gravità, ma apirettici, l'aumento dello zucchero nel sangue è stato lieve (esp. 7 e 8), cui posso aggiungere quanto ho visto in due malarici, nel primo dei quali eseguita l'esperienza due giorni dopo un accesso febbrile, si è avuto una discreta iperglicemia, mentre nel secondo a distanza di quattro giorni dall'accesso febbrile, il contenuto di zucchero nel sangue è rimasto invariato con l'introduzione del glucosio.

In tre malati (esp. 5 nel tifo e 4 e 7 nell'encefalite) anche nel primo saggio di sangue dopo il solito digiuno ho riscontrato l'esistenza di un discreto stato di iperglicemia, dato che concorderebbero con quanto ha esposto Hollinger.

In due soli casi (esp. 4 nel tifo e 4 nell'encefalite letargica) ho riscontrato nell'orina emessa nelle sei ore consecutive alla somministrazione dei gr. 50 di glucosio, tracce lievissime di zucchero, rilevate con la prova dei cristalli di fenilglucosazone, mentre il grado dell'iperglicemia pure essendo elevato, non raggiungeva il limite che in individui normali suole determinare il passaggio dello zucchero nell'orina, cioè di grammi 3 ‰. Forse ciò era dovuto a modificazione della permeabilità renale per effetto del processo morboso stesso.

La pressione sanguigna, misurata con lo sfigmomanometro di Riva-Rocci è sempre stata nei malati esaminati, normale: solo in un caso (1° dell'encefalite) è stata un po' elevata (mm. Hg. 160).

Ora anche dalle mie esperienze come Hollinger aveva già notato nel suo lavoro, non risulta una stretta proporzionalità fra elevazione termica (febbre) e grado di iperglicemia, benchè una abbastanza costante se non rigorosa corrispondenza fra i due fatti si veda esistere. Volendo però meglio investigare quale dei due fattori della febbre, infezione ed ipertermia, abbia la parte maggiore nella produzione della iperglicemia, si devono considerare alcuni fatti. È noto che ogni malattia infettiva ha più o meno influenza sul fegato. All'autopsia si sono trovati stati degenerativi delle celulle talora di grado leggero tal'altro grave; diversi poi a seconda della durata e specie della malattia e indipendenti, entro limiti vasti, dall'altezza assoluta della temperatura febbrile. Pur tuttavia le conseguenze per il ricambio materiale non sono state così gravi quali si sarebbero aspettate da queste alterazioni.

In accordo con questi dati ho potuto riscontrare che in tre dei malati di

encefalite, su cui ho fatto le mie esperienze (casi 1° - 2° - 8°), venuti a morte e sottoposti a necroscopia, il fegato presentava uno stato di epatite degenerativa più o meno avanzata. Ora nei primi due affetti da febbre abbastanza elevata, l'iperglicemia è stata molto notevole, mentre nell'ultimo mantenutosi quasi sempre apirettico, l'iperglicemia è stata di lieve grado.

Da quanto sopra è stato detto, molti Autori sono concordi nell'ammettere una diminuzione del glicogeno epatico durante il processo febbrile; i risultati da me ottenuti si spiegano agevolmente se si ammette che tale diminuzione in minor parte sia dovuta ad influenza dell'infezione sulla funzionalità delle cellule epatiche per quanto riguarda la formazione del glicogeno, in maggior parte invece sia dovuta all'influenza del processo febbrile sulla trasformazione del glicogeno (immagazzinato nel fegato) in glucosio, il quale dà luogo nel sangue alla iperglicemia.

Bologna, 2 ottobre 1921.

BIBLIOGRAFIA.

(1) MANASSEIN. Wirch. Arch., 1872.
(2) MAY. *Stoffwechsel im Fieber*. Zeit. f. Biol., 1893, XXX, 51.
(3) KAUFMANN u. CHARRIN. Arch. d. phys., 1893.
(4) POLL. *Alimentäre Glykosurie bei fiebernden*, 1896
(5) CAMPAGNOLLE. *Alimentäre Glykosurie im Fieber*. Arch. Klin. Med., 1897, 60, 188.
(6) MOHR. Zeit. f. Klin. Med., 1901, XLII, 402.
(7) F. HIRSCHFELD. Berlin. Klin. Wochen., 1908, n. 11.
(8) NEBELTHAU. *Exp. Beiträge zur Lehre v. Fieber u. Diabetes*. Arch. exp. Path. u. Pharm., 46, 1901.
(9) P. F. RICHTER. *Fieber u. Zuckerausscheidung*. Berl. Klin. Woch., 1903, n. 37.
(10) HIRSCH e ROLLY. Arch. Klin. Med. 75; ROLLY, Arch. Klin. Med., 78, pag. 250, 1903.
(11) SENATOR e P. F. RICHTER. *Stoffv. b. Hyperthermie*. Zeit. Klin. Med., 54, 1904.
(12) SENATOR. *Einfl. d. Körpertemperat, auf. d. Zuckergeh. d. Blutes*. Zeit. Klin. Med., 67, fasc. IV.
(13) HOLLINGER. Arch. f. Klin. Med., 92, pag. 217, 1908.
(14) TACHAU. Arch. f. Klin. Med., 104, pag. 442, 1911.
(15) PITINI. Arch. d. Farm. e terap., 1908, pag. 337.

IV.

(32)

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI.

Sullo zucchero nel liquido cefalo rachidiano

per il dott. CARMELO MAUGERI, assistente volontario.

Già dai tempi di Claude Bernard l'attenzione dei ricercatori s'è rivolta allo studio delle sostanze riducenti contenute nel *liquor*, sostanze che furono riconosciute come destrosio anche da Rossi, Zdarek ed altri.

La mancanza dei metodi analitici sicuri che permettessero di eseguire de-

terminazioni esatte su minime quantità di liquido non permise determinazioni quantitative dello zucchero, però i vari autori dimostrarono qualitativamente che nel liquor in condizioni normali vi è sempre glucosio.

Furono poi fatte determinazioni quantitative, ma i dati forniti dai vari autori spesso, per la metodica insufficiente, erano contradittori fra loro.

Con l'introduzione dei micrometodi numerose determinazioni quantitative della glicorachia sono state fatte, però un esame critico dei risultati analitici che sono riferiti nella letteratura più recente ci dimostra come i valori riportati non siano per nulla concordi.

Fatto questo che sicuramente deve essere messo in rapporto con gli errori tecnici, facili quando non si abbia una perfetta conoscenza delle manipolazioni chimiche e non si evitino le facili e molteplici cause d'errore che questi metodi necessariamente presentano.

Fra i lavori più recenti ricordiamo le ricerche di Mathieu-Pierre Weil e di H. Kahler.

Tralasciando di ricordare le cifre degli autori più antichi, dall'esame dei valori riportati dagli autori più recenti si può ammettere che la cifra media normale di glucosio nel liquido cefalo rachidiano sia di 0.50 ‰.

M. P. Weil esaminò il glucosio di 28 liquidi cefalo rachidiani prelevati in ammalati chirurgici all'atto della rachianestesia. In questi 28 liquidi 22 avevano una concentrazione in glucosio che oscillava dal 0.42 al 0.60 ‰, con un valore medio di 0.50 ‰.

Weil ritiene quindi anormali quei liquidi che hanno un tenore in glucosio inferiore a 0.40 o superiore a 0.60 ‰.

Questo valore medio di 0.50 ‰ è ammesso oggi dalla maggioranza degli autori i quali con metodi precisi hanno ricercato la glicorachia normale.

Così Neisser ammette come normale una glicorachia di 0.50 ‰, Holzmann da 0.50 a 0.60 ‰, Borberg e Eskuchen da 0.50 a 0.70 ‰, Kahler ritiene come normali valori oscillanti fra 0.60 e 0.80 ‰ con un valore medio di 0.72 ‰.

In sette liquidi cefalorachidiani che potevano considerarsi come normali, abbiamo trovati valori di 0.62, 0.58, 0.70, 0.46, 0.52, 0.48, 0.56 ‰ con un valore medio di 0.56 ‰.

Noi riteniamo quindi che in condizioni normali la glicorachia abbia valori oscillanti da un minimo di 0.40 ad un massimo di 0.70 ‰, e potremo parlare di ipoglicorachia quando troviamo valori inferiori a 0.40 ‰ e di iperglicorachia quando troviamo valori superiori a 0.70 ‰.

In queste nostre ricerche abbiamo noi eseguito il metodo di Bertrand modificato da Silvestri ed abbiamo portato le nostre ricerche su quantità di liquido oscillanti da tre a cinque centimetri c.

È necessario, come già è stato notato anche da altri autori, di eseguire la ricerca dello zucchero sul liquido cefalorachidiano appena estratto, potendosi modificare la concentrazione della glicorachia quando si lascia il liquido a sè.

Ciò si verifica specialmente se il liquido non è stato raccolto sterilmente,

se è ricco di elementi cellulari: in questo caso lasciato a temperatura ambiente si vede che si arricchisce spontaneamente in sostanze riducenti.

Questo fatto già constatato da Weil è stato anche da noi confermato in un caso di meningite purulenta da meningococco. Il liquor che appena estratto aveva una concentrazione di 0.45 ‰, lasciato e sè presentava il giorno dopo 0.46 ‰ e tre giorni dopo 0.62 ‰.

Quindi se un liquido cefalo rachidiano non può essere esaminato rapidamente è necessario non solo di conservarlo sterilmente, ma anche di allontanare con la centrifugazione gli elementi cellulari e microbici che potrebbe contenere.

È necessario anche di eseguire il dosaggio su liquidi cefalorachidiani non emorragici.

Kahler ha eseguito 227 determinazioni di glicorachia in 208 individui.

Di questi malati 117 erano affetti da malattie diverse del sistema nervoso centrale.

In 26 casi di malattie del midollo spinale (lues spinale, tabe dorsale, tumori del midollo spinale, paralisi spinale spastica, atrofia muscolare spinale progressiva) egli ha trovato valori oscillanti fra limiti normali.

In 91 caso di malattie cerebrali ha trovato lo zucchero fortemente diminuito nelle meningiti, dove talvolta il contenuto era così minimo che non si potè determinarlo.

Aumento dello zucchero nel liquido cefalo rachidiano fu trovato costantemente nella epilessia genuina.

Su otto casi di epilessia lo zucchero in due casi era di 0.9 ‰ in un caso di 1.1 ‰ in un altro caso 1.3 ‰, in due casi 1.9‰, in altri casi 2.1 e 3.1 %.

Questo aumento dello zucchero nella epilessia fu constatato anche da Borberg.

Kahler trovò lieve aumento nella glicorachia in casi di encefalite epidemica sia letargica che coreiforme.

Weil su 27 ammalati affetti da nevralgia o nefrite sciatica, da sciatica radicolare, da radicolite cervicale o lombosacrale, da plessite brachiale o da zona, trovò sette volte iperglicorachia manifesta.

In questi casi però non è detto nulla della glicerina.

Weil ha messo in evidenza l'importanza del dosaggio della glicorachia in ammalati affetti da commozione nervosa. Il liquido cefalo rachidiano dei commozionati sovente non mostra alcuna alterazione, la linfocitosi è rara, la quantità di albumina in generale normale; ma il dosaggio dello zucchero può far conoscere l'esistenza di una iperglicorachia.

Questa iperglicorachia nei commozionati assume l'interesse dal doppio punto di vista diagnostico e patogenetico.

Weil ritiene che lo studio della glicorachia possa rappresentare un elemento utile per differenziare le crisi convulsive isteriche dalla epilessia vera.

Negli individui affetti da crisi isteriche la glicorachia sarebbe infatti sempre normale, negli epilettici invece vi sarebbe una iperglicorachia manifesta.

Iperglicorachia si nota nei malati affetti da epilessia Iacksoniana e di tumori cerebrali.

Nella meningite tubercolare i vari autori hanno nettamente trovato una ipoglicorachia; nelle meningiti sifilitiche invece l'iperglicorachia è la regola, l'ipoglicorachia l'eccezione.

Nella meningite cerebrospinale epidemica la massima parte degli autori hanno trovato ipoglicorachia.

Questa ipoglicorachia è notevolmente più marcata nella meningite cerebrospinale che nella meningite tubercolare; e secondo Weil questa forte ipoglicorachia avrebbe un reale valore diagnostico. La sua constatazione in un ammalato affetto da sindrome meningea sarebbe un argomento importante in favore della diagnosi di meningite acuta.

NOME	DIAGNOSI	GLICEMIA	GLICORACHIA	AZOTEMIA
A. A.	Diabete mellito	2.35 ‰	2.10 ‰	—
P. E.	" "	2.10 ‰	1.70 ‰	—
B. G.	" "	1.40 ‰	1.10 ‰	—
A. M.	" "	2.40 ‰	1.70 ‰	—
P. R.	" "	3.10 ‰	2.12 ‰	—
G. B.	" "	4.14 ‰	2.40 %	—
A. L.	" "	6.00 ‰	3.14 ‰	—
M. G.	" "	4.10 ‰	3.40 ‰	—
R. S.	Nefrite cronica	0.96 ‰	0.70 ‰	1.70 ‰
B. M.	" "	0.90 ‰	0.70 ‰	1.30 ‰
V. D.	Nefrite cronica Uremia	0.96 ‰	0.92 ‰	5.21 %
N. M.	Nefrite cronica Lues	0.94 ‰	0.70 ‰	1.68 ‰
A. P.	" " "	0.82 ‰	0.56 ‰	0.66 ‰
O. L.	Acromegalia	0.70 ‰	0.50 ‰	—
P. R.	Encefalite letargica	—	0.64 ‰	—
L O.	" "	0.60 ‰	0.48 ‰	—
. E.	" "	0.70 ‰	0.54 ‰	—
C. P.	Alcoolismo	0.90 ‰	0.64 ‰	—
S. G.	Epatite luetica	—	0.52 ‰	—
P. T.	Meningomielite luetica	—	0.80 ‰	—
S. A.	Meningite purulenta	—	0.15 ‰	—
T. C.	Meningite T. b. c,	—	0.25 ‰	—
P. I.	" "	—	0.20 ‰	—
V. L.	" "	—	0.38 ‰	—
M. O.	" "	—	11-VI-22 0.26 ‰ 21-VI-22 0.25 ‰	—

Però nella meningite cerebro spinale Weil ed altri autori avrebbero trovato iperglicorachia al principio ed alla fine della malattia.

L'iperglicorachia avrebbe un valore medico legale. Weil infatti sostiene che i funzionali, gli anorganici, i simulatori, presentano sempre una glicora-

chia normale, e che se in un ammalato si trova glicorachia alterata si può avere un dato utile per affermare l'organicità della lesione.

Nella letteratura sono citati esempi i quali dimostrano tutto il valore semeiologico e medico legale che può dare il dosaggio dello zucchero del liquido cefalorachidiano.

Fra le malattie non nervose è stato studiato dai diversi autori il comportamento dello zucchero nel liquor in malattie vascolari e renali con alta pressione.

Generalmente è stato trovato l'aumento della glicorachia, non sempre però è stato determinato anche lo zucchero del sangue.

Nei casi d'ipertonia essenziale Kahler avrebbe trovato un aumento dello zucchero nel *liquor* mentre lo zucchero nel sangue sarebbe normale.

Noi abbiamo eseguito la ricerca della glicorachia oltre che nei casi in cui il liquor poteva ritenersi normale, e sopraricordati, anche nei casi che riassumiamo nell'annessa tabella.

Dall'esame di questi dati si vede, come sempre, che la glicorachia è più bassa della glicemia.

Nei casi di diabete mellito con iperglicemia abbiamo trovato anche iperglicorachia.

Iperglicorachia di grado non molto elevato abbiamo trovato in un caso di nefrite cronica ed uremia in cui l'azotemia era di 5.21 ‰.

Nei casi d'encefalite letargica da noi studiati non abbiamo trovato evidenti modificazioni nel contenuto dello zucchero nel *liquor*.

Leggero aumento della glicorachia abbiamo trovato in un caso di meningomielite luetica.

Valori molto bassi abbiamo trovato sia nelle meningiti, sia in un caso di meningite purulenta, sia in quattro casi di meningite tubercolare.

Resta quindi confermato anche dalle nostre ricerche che nelle meningiti specialmente tubercolari vi è una notevole ipoglicorachia.

LETTERATURA.

ZDAREK. Zschr. f. phys. Chem., 1902, 35, S. 202.
ROSSI. Zschr. f. phys. Chem., 1903, 39.
V. NOORDEN. Die Zuckerkrankheit. Berlin, 1910.
NEISSER. Lewandowski Hand. d. Neur., 1910.
BORBERG. Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1916, 32, S. 354.
M. P. WEIL. Annales de Médecine, 5, 920.
H. KAHLER. U. V. S. Zuckergehaltes in Z. Wiener Klin. Woch., 1921.
DEWES. Med. Klin., 1921, n. 3.
FREYAN. D m. W., 1894.
A. FUCHS. W. m. W., 1921, 26, S. 420.

Roma, 1922 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi, ed. *resp.*

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE DELLA TAVOLA I.

FIG. 1 e 2. — Colonie profonde in piatta di gelatina di 25 giorni (fot. 4 maggio 1919). Ingr. 1 × 56.

FIG. 3. — Colonia superficiale della stessa piatta. Tutto c. s.

FIG. 4 e 5. — Colonie in piatta di gelatina di 23 giorni (fot. 12 febbraio 1920). Ingr. 1×83.

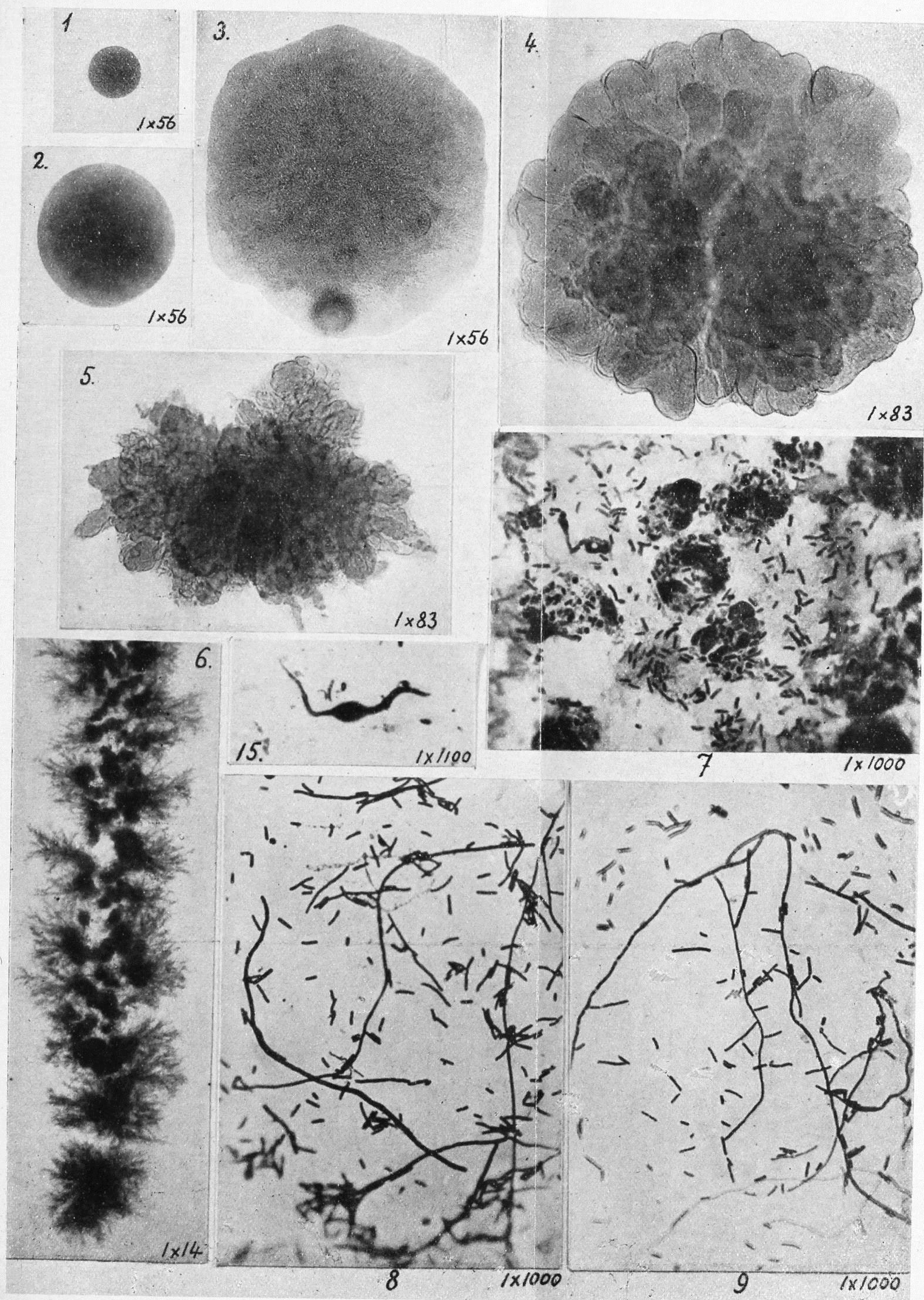
FIG. 6. — Coltura per infissione in gelatina, di 25 giorni. Tratto inferiore della puntata. Dalle singole coloniette partono i sottili filamenti ramificati (fotogr. 12 febbraio 1920). Ingr. 1 × 14.

FIG. 7.— Essudato peritoneale di cavia iniettata in peritoneo e morta dopo 24 h. Bacilli in parte liberi, in parte fagocitati e trasformati in sferule. Ingr. 1 × 1000.

FIG. 8. — Coltura in agar di 18 h. Bacilli e filamenti di varia lunghezza e spessore. Ingr. 1 × 1000.

FIG. 9. — Coltura in agar di 18 h. I filamenti in certi punti sembrano ramificati.

FIG. 15. — Vibrione colerigeno con rigonfiamento centrale (in coltura perfettamente mobile a guisa di flagellato). Ingrandimento 1 × 1100.

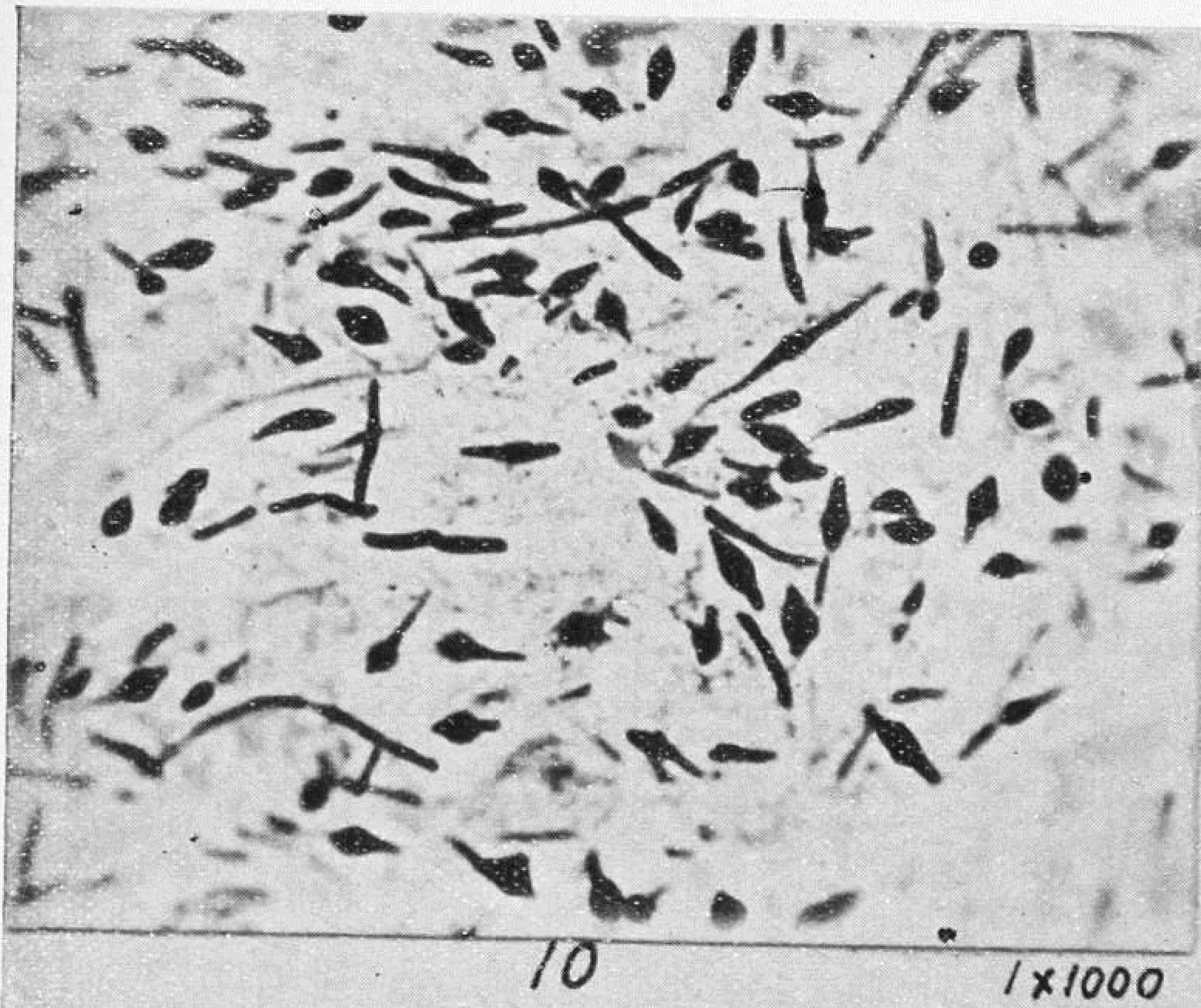

1
1×56
2.
1×56
3.
1×56
4.
1×83
5.
1×83
6.
1×14
15.
1×1100
7
1×1000
8
1×1000
9
1×1000

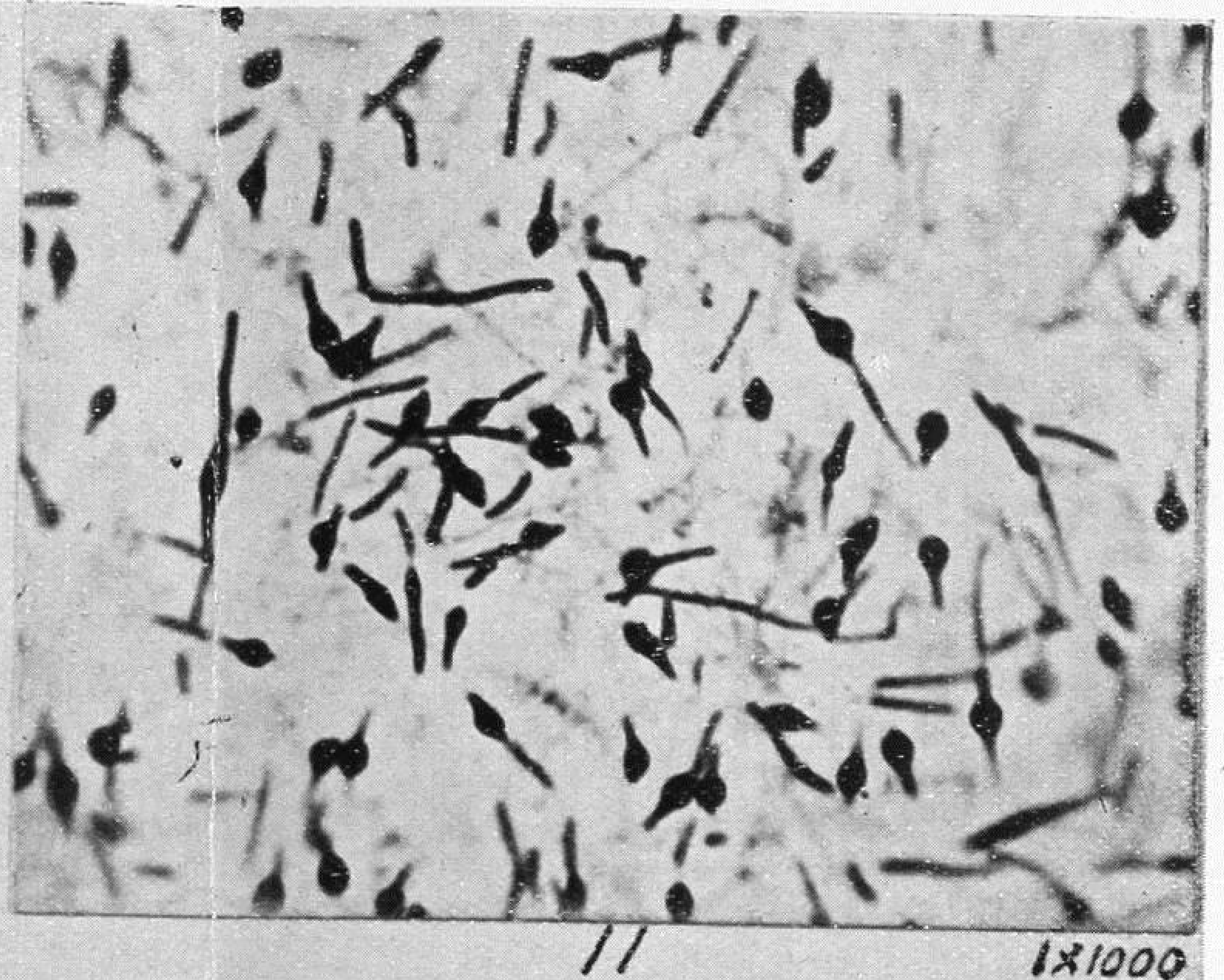
SPIEGAZIONE DELLE FIGURE DELLA TAVOLA II.

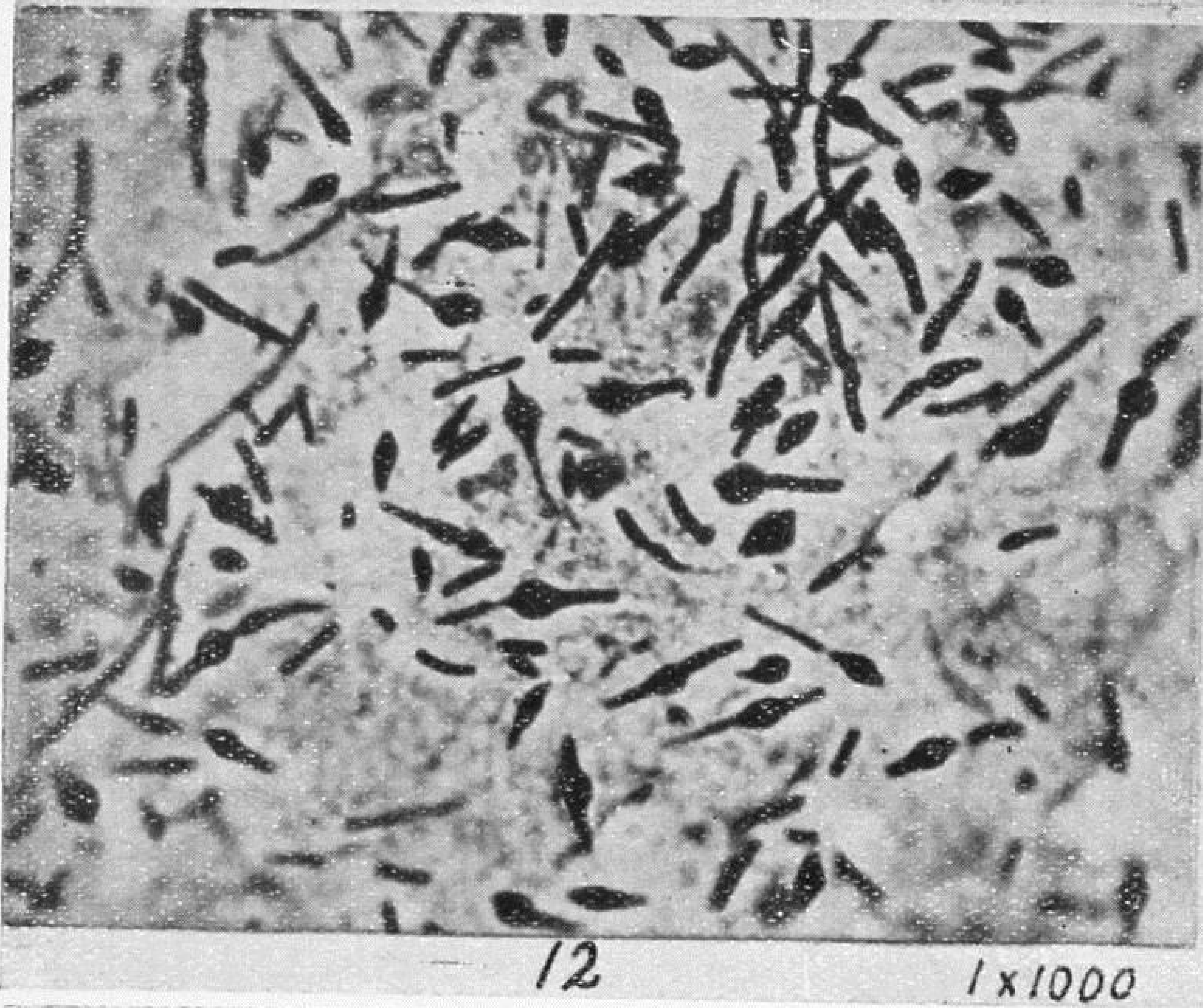
FIG. 10, 11, 12. — Coltura su patata semplice. 4 giorni di sviluppo a temperatura ambiente. Grossi bacilli e corpi sferici a vario grado di sviluppo. Ingr. 1 × 1000.

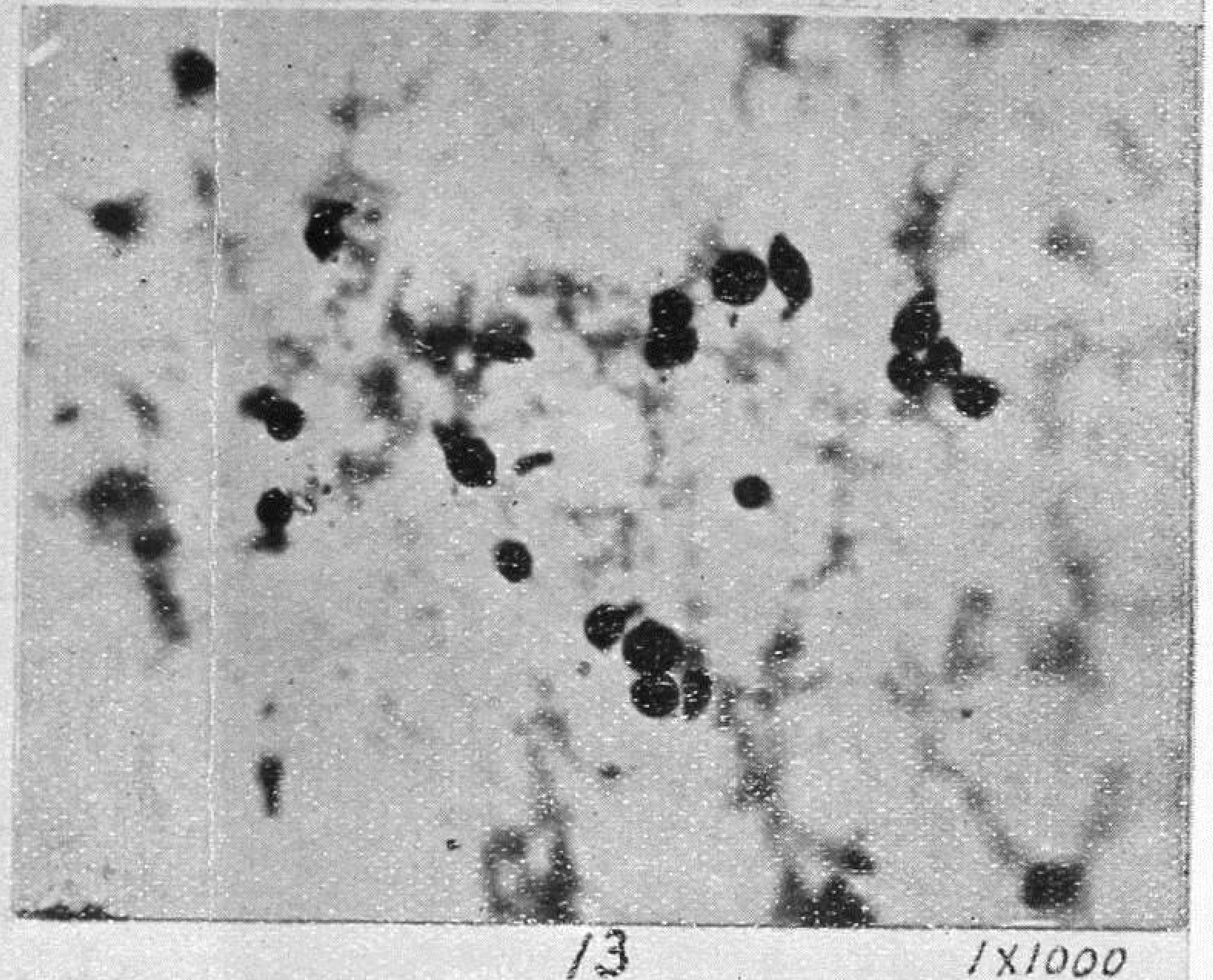
FIG. 13. — Coltura su patata semplice. 7 giorni di sviluppo a temperatura ambiente. Corpi sferici all'ultimo stadio della loro evoluzione. Ingr. 1 × 1000.

FIG. 14. — Parete della sacca pionefrotica verso l'interno. Tessuto granuleggiante semplice. Ingr. 1 × 70.


10
1×1000


11
1×1000


12
1×1000


13
1×1000


14
1×70
Strato di granulazione
Strato infiltrato di demarcazione
Tessuto fibroso della sacca

Anno XXIX Roma, 1 Agosto 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia Generale di Bologna
Direttore: Prof. Tizzoni

Sopra un bacillo pleomorfo produttore di particolari corpi sferici (forme sporali?) isolato dal pus di una sacca pionefrotica

(*Con 14 figure in due tavole fuori testo*).

per il dott. Guido Vernoni, aiuto e prof. incaricato di Batteriologia.

Il materiale batteriologico che è oggetto del presente studio proviene da un caso clinico venuto in osservazione al prof. Nigrisoli nel marzo 1919.

Storia clinica. — D. T., di anni 44, nato e residente in provincia di Verona, coniugato senza figli.

Il padre morì per apoplessia, la madre per infezione puerperale. Ha tre fratelli che presentano manifestazioni gottose.

Il paziente a 20 anni ebbe una emoptoe. A 22 anni fu affetto da spondilite, che venne curata con apparecchio gessato e guarì, residuandogli una cifosi. A 26 anni soffrì di artrosinovite alla spalla destra. Nel 1907 (a 32 anni) ebbe un'affezione della prostata, diagnosticata di natura tubercolare. Nel 1911 si ammalò di cistite secondaria ed uretrite, seguìta questa da restringimenti. Dal 1913 in poi ebbe, a parecchie riprese, ematuria.

La malattia attuale, a detta del P., ebbe principio nel novembre 1918, in seguito a un attacco di influenza da cui fu colpito all'inizio dell'epidemia. Cessata la febbre, dopo cinque giorni egli avvertì un dolore a cintura che irradiava dalla regione renale destra e che si ripeteva ad accessi. Alla base toracica dello stesso lato fu riscontrata ottusità. Le orine erano torbide per la presenza di pus; non contenevano cilindri. Verso la fine del mese di novembre ebbe una copiosa ematuria, dopo di che scomparve il dolore e si palpò il rene, grosso e dolente. La temperatura oscillava fra 37° e 39°.

Nel dicembre 1918 si verificò l'emissione di coaguli sanguigni ureterali, preceduta da dolori violenti, anche addominali, e seguìta da ematuria. Il rene era sempre grosso. Queste ematurie si ripeterono a intervalli e le condizioni del P. si mantennero immutate nei mesi successivi. Nel marzo 1919 fu deciso di praticare una puntura esplorativa (19 marzo), mediante la quale vennero estratti alcuni centimetri cubici di pus. Dopo la puntura il P. stette bene per circa un'ora, trascorso il qual tempo fu colto da violentissimi dolori nella regione renale, accompagnati da brividi e febbre elevata, e si andò formando una infiltrazione diffusa nel sottocutaneo, estendentesi ai lati e verso la coscia.

Il pus prelevato con la puntura esplorativa, inviatomi per esame, presentava i seguenti caratteri: pus fluido, cremoso, omogeneo, di color bruno-rossastro, senza odore. All'esame microscopico si vedono globuli bianchi molto alterati e si incontrano qua e là scarsi elementi bacillari, piuttosto grossi, debolmente colorati con la fuxina, di forma irregolare, generalmente fusiformi o foggiati a clava. Inoltre si distinguono numerose zolle irregolarmente rotondeggianti, di sostanza amorfa e poco colorata, alcune delle quali contengono nel loro interno scarsi e mal colorati bacilli. Tali zolle rammentano per l'aspetto microscopico la comune sostanza caseosa.

La ricerca del b. di Koch è negativa.

Con questo pus fu praticata una coltura in agar, nella quale si sviluppa rono, dopo 18 ore, colonie batteriche, biancastre, rotondeggianti, in parte isolate e in parte confluenti, a margini sinuosi ma netti, leggermente rilevate al centro, costituite da bacilli e filamenti. Questi elementi batterici erano Gram-negativi e immobili: solo alcuni tra i più piccoli avevano movimenti di capovolgimento, ma non veri spostamenti. I trapianti in altri mezzi colturali (brodo, brodo con sangue coniglio, brodo con siero cavallo, siero puro, latte, gelatina, patata) mostrarono quegli stessi caratteri che furono poi rilevati con un altro stipite dello stesso germe, successivamente isolato.

Il reperto microscopico delle colture in gelatina e su patata lasciate a temperatura intorno ai 20°, presentò sin dall'inizio alcuni caratteri veramente singolari: *in tali colture, oltre a comuni elementi bacillari e a lunghi filamenti, si trovarono numerosi bacilli forniti, ad una estremità o lungo il corpo batterico, di un grosso rigonfiamento ovoidale o rotondeggiante, molto intensamente colorato dalla fucsina, e che aveva l'aspetto come di una grossa spora.*

Questo particolare reperto consigliava di studiare più ampiamente i caratteri e le proprietà del germe per cercare di stabilirne la posizione sistematica e di chiarire possibilmnete la natura e il significato di quei rigonfiamenti.

Il 31 marzo 1919 venne prelevato sangue al malato a scopo batteriologico e serologico.

Il giorno seguente, 1° aprile, il paziente fu operato dal prof. Nigrisoli. Il rene destro fu trovato trasformato in una grossa sacca a pareti spesse e fibrose che conteneva oltre due litri di pus color cioccolato chiaro tendente al rosso, inodoro, omogeneo, fluido cremoso. Il contenuto della sacca fu evacuato e la quasi totalità della parete escissa. Il seguito post-operatorio fu buono. L'ammalato guarì, residuandogli solo lievi emorragie vescicali. Aumentò notevolmente di peso.

L'esame immediato e diretto del pus dette lo stesso identico reperto di quello già ottenuto col pus della puntura esplorativa: si riscontrarono rare forme bacillari specie a tipo fusiforme, nonchè le solite zolle di sostanza necrotica a tipo caseoso.

Innesti in brodo e patata svilupparono in 12 ore il solito bacillo in coltura pura. Furono anche allestite col pus colture su pezzetti sterili di rene e fegato

di coniglio in soluzione fisiologica. Nel fegato si svilupparono bacilli tozzi; nel rene bacilli sottilissimi, forme cocciche e forme filamentose sottili con protoplasma granuloso. Colture su rene di coniglio conservate alla temperatura ambiente, anzichè a 37°, svilupparono forme di bacilli lunghi e rigonfiati rammentanti segmenti di ifa. Dopo 12 giorni questi bacilli divennero mal colorabili e di forma irregolare rammentando in tutto e per tutto le forme ripetutamente osservate all'esame diretto del pus.

La colorazione col Gram riuscì, anche per questo secondo ceppo, sempre completamente negativa, tanto su culture in brodo di 18 h. quanto su patata di una settimana. La mobilità (colture giovani) consisteva in oscillazioni dei bacilli o al più in capovolgimenti, senza che si constatasse mai vero movimento di translazione.

I caratteri colturali e specialmente morfologici (rigonfiamenti sferoidali) del germe, messi in evidenza con le successive colture, non fecero che confermare la identità dei due ceppi isolati a due diverse riprese così dal pus della puntura esplorativa come da quello dell'atto operativo.

Prima di passare a descrivere gli ulteriori caratteri del germe, è opportuno riferire il risultato delle prove di agglutinazione praticate il 6 aprile con siero del P. separatosi dal sangue prelevato il 31 marzo. Fu adoperata coltura in brodo di 18 h. Dopo 1/2-1 ora di permanenza in termostato si ebbe agglutinazione evidente alle diluizioni di 1:100, 1:200, 1:400; più evidente a quest'ultima diluizione. Furono allora allestite successive diluizioni a 1:600 e a 1:1200, ed anche con queste si ebbe, dopo un'ora di termostato e altrettanto tempo circa a temperatura ambiente, risultato nettamente positivo.

Dunque il germe contenuto nella sacca pionefrotica aveva potuto provocare nell'organismo del malato una reazione immunitaria dimostrabile con la presenza di anticorpi agglutinanti.

La *coltura batteriologica del sangue* dette risultato completamente negativo.

L'*esame istologico* della parete della sacca pionefrotica (fig. 14) la mostrò costituita da connettivo fibroso adulto rivestito verso l'interno da uno strato di tessuto di granulazione relativamente povero di elementi cellulari, e che non presentava assolutamente nessuno di quei caratteri che in qualunque modo potevano far pensare a un processo specifico di natura tubercolare od affine. Mancava infatti qualsiasi traccia di alterazioni necrotiche degenerative e qualsiasi accumulo nodulare di elementi o nello spessore del tessuto oppure intorno ai vasi, quali sogliono riscontrarsi nei comuni granulomi infettivi.

Le ulteriori ricerche furono dirette, oltre che a meglio determinare i caratteri biologici e colturali del germe, a studiare specialmente le condizioni di formazione e le proprietà di quei caratteristici rigonfiamenti sferoidali del corpo bacillare che erano stati osservati nelle colture su patata e gelatina.

Proprietà del germe.

Forma. — Come già si è accennato, questo germe può assumere, a seconda del mezzo colturale in cui vegeta, ma anche in varie colture dello stesso mezzo, aspetti differentissimi. Si tratta essenzialmente di bacilli, a estremi arrotondati, diritti o leggermente incurvati, isolati o riuniti a coppie, o in maggior numero a formare pseudo-filamenti. In brodo gli elementi sono piuttosto corti e tozzi (lunghi circa 1-3,5 μ, larghi 0,5 μ), e nelle colture più giovani si possono avere elementi addirittura cocciformi. In coltura sui mezzi solidi più svariati questi bacilli acquistano maggiori dimensioni. Possono essere lunghi e snelli (spessore 0,3-0,5 μ, lunghezza 1-7 μ ed oltre), o massicci (1-1,5 μ × 5-15 μ), oppure ingrossarsi in modo più o meno irregolare risultandone delle forme grossolane a fuso od a clava. In mezzi a base di albumina naturale, tanto solidi che liquidi, si hanno bacilli sottili e lunghi.

Frequenti e facili a svilupparsi accanto ai singoli bacilli, preferibilmente su mezzi solidi, ma anche in quelli liquidi, sono i filamenti batterici, talora lunghissimi e sinuosi, mai ramificati. Possono essere di spessore uniforme, oppure presentare irregolari rigonfiamenti; possono colorarsi intensamente e uniformemente, oppure essere poveri di cromatina e apparire costituiti da un sottile guscio, quasi vuoto, somigliando in tal caso a ife di funghi; questo anche in colture giovani.

Colorabilità. — Certe colture per quanto giovani e rigogliose, sono costituite da elementi bacillari assai poco colorabili. Si tratta per lo più di colture su patata a grossi bacilli. D'ordinario però la colorazione del germe è facile e intensa con qualunque soluzione colorante.

Come si è detto, questo germe è costantemente Gram-negativo. Non è acido-resistente. Con liquido di Lugol tanto i bacilli di qualunque tipo, come i filamenti, si colorano leggermente in giallognolo senza assumere alcuna colorazione bleu.

Motilità. — Manca nel vero senso della parola, non verificandosi mai un moto di translazione; ma, come si è detto, si hanno intense oscillazioni e movimenti di capovolgimento dei singoli elementi che sembrano qualcosa di più di semplici moti browniani.

Caratteri colturali e biologici. — Come è stato accennato questo germe nasce e si sviluppa abbastanza rigogliosamente sui comuni mezzi di coltura. La temperatura minima di sviluppo è di circa 15°; a 10° non nasce affatto. Sopra 20° si ha un ottimo accrescimento, più lento ma non meno rigoglioso che a 37°. È aerobio quasi obbligato.

I caratteri delle colture sono piuttosto banali. In mezzi liquidi ordinari si ha un intorbidamento omogeneo seguito rapidamente da sedimentazione completa. Il germe vi assume la forma di piccolo bacillo, talora di coccobacillo; rarissime le forme filamentose, sempre assai brevi. Le patine su agar inclinato e su patata, sono mediocremente abbondanti, bianco-grigiastre, cremose. Le colonie isolate in piatta di agar sono rotondeggianti a bordi sinuosi ma netti, rilevate al centro, biancastre, raggiungono notevoli dimensioni. Le colonie in piatta di gelatina assumono aspetti differentissimi secondo condizioni o circostanze non bene determinabili. In alcune piatte praticate poco dopo l'isolamento, ottenni delle colonie (figg. 1 e 2) che si iniziavano a forma rotonda e struttura finemente granulosa ed omogenea (identiche alle colonie di comuni micrococchi piogeni). Quelle superficiali poi, crescendo divenivano irregolarmente sinuose alla periferia e assumevano una struttura fascicolata: per quanto ingrandite, conservavano un piccolo nucleo più denso e rilevato che rappresentava il punto di partenza dello sviluppo della colonia stessa (fig. 3).

In altre piatte successive, praticate dieci mesi più tardi, ebbi invece delle colonie alquanto diverse e cioè a margini fortemente lobati o addirittura irregolarissimi per la presenza di numerose propaggini simili a quelle di un *proteus*. Anche la struttura di tali colonie appariva assai complessa per successive stratificazioni e svariate solcature (figg. 4 e 5).

In gelatina per infissione si ha sviluppo abbondante alla superficie e scarso lungo la puntata. Dopo alcune settimane cominciano a svilupparsi ciuffi di filamenti ramificati, in modo uguale lungo tutta la puntata, perpendicolari ad essa e piuttosto corti (fig. 6). Tale formazione di filamenti molte volte non si ottiene. Non si ha mai fluidificazione della gelatina. Tanto in agar che in gelatina la forma del germe è per lo più di bacilli sottili e allungati

In patata glicerinata neutralizzata, a temperatura di 18°-22° si ha sviluppo abbastanza rigoglioso con formazione di patina bianco-grigiastra composta di elementi bacillari misti a numerosi e lunghi filamenti.

Il latte è coagulato dopo alcuni giorni con reazione intensamente acida senza produzione di gas. Si ha pure buon sviluppo in agar al latte dove i bacilli acquistano maggiori dimensioni che su agar ordinario. In acqua peptonizzata si ha abbondante sviluppo: la reazione di Salkowski per l'indolo praticata dopo alcuni giorni di sviluppo dà risultato positivo. In sangue defibrinato di coniglio, o brodo-sangue, si ha buon sviluppo di bacilletti minutissimi. In siero di cavallo puro, o con aggiunta di brodo, il germe nasce discretamente, sotto forma di

deposito al fondo e talvolta anche di pellicola alla superficie, entrambi costituiti da sottili bacilli e lunghi filamenti, con alcune forme irregolari che sembrano ramificate. Si sviluppa pure in brodo di cervello formando dapprima coccobacilli poi bacilli filamentosi. In infuso di fieno debolmente acido, nasce discretamente formando coccobacilli. In agar all'infuso di fieno si ha scarso sviluppo. In poltiglia di infuso di fieno con fecola di patata, nasce bene formando bacilli e filamenti a tipo ifomicetico; in seguito rimangono bacilli a forma irregolare. Nasce pure bene in orina umana sterilizzata al calore, con reazione anfotera o debolmente alcalina: si hanno bacilli allungati; nessuna trasformazione subisce l'orina che non muta reazione nè subisce fermentazione ammoniacale. Questo mezzo colturale pare il più adatto per mettere in evidenza l'apparente motilità del germe. In brodo con nitrito K 2,5 ‰ si ha sviluppo solo nella parte libera dell'apparecchio a fermentazione (tubo ad U chiuso da una parte) con intorbidamento del mezzo e pellicola alla superficie (intreccio di lunghi filamenti); non nasce affatto nella branca chiusa dove si hanno condizioni di anaerobiosi. In semplice soluzione fisiologica con aggiunta di nitrito K non si ha sviluppo alcuno. Su agar di Sabouraud lo sviluppo è discreto; quasi nullo su carota naturale; nullo affatto in mosto d'uva.

Fu quindi ricercata l'azione del germe su vari idrati di carbonio ed altri composti, coltivandolo per 48 h. a 37° in brodo contenente l'1 p. cento di dette sostanze e determinando poi la reazione con tintura di laccamuffa. Si ebbero i seguenti risultati: (il segno + + o + significa reazione acida più o meno intensa; il segno — reazione neutra o alcalina).

1. Glucosio +
2. Mannosio + +
3. Galattosio +
4. Levulosio +
5. Saccarosio — sviluppo scarso
6. Lattosio — » »
7. Maltosio +
8. Raffinosio — sviluppo scarso
9. Mannite + + produzione di gas
10. Sorbite +
11. Dulcite — sviluppo scarso
12. Inulina — » »
13. Destrina — » »
14. Salicina —

I monosaccaridi del gruppo del glucosio (1-4) sono tutti scissi, dei disaccaridi del gruppo del saccarosio (5-7) è attaccato solo il maltosio e non il saccarosio nè il lattosio (per quanto il latte *in toto* sia coagulato con reazione acida); il trisaccaride (8) non è decomposto; due dei tre alcooli (9-11) sono attaccati, la mannite anche con formazione di gas; le due sostanze amilacee (12-13) e il glicoside (14) non sono attaccati. Il segno più caratteristico delle proprietà fermentative del germe è la scissione della mannite.

Vitalità e resistenza. — Le prime colture ottenute subito dopo l'isolamento dal pus furono assai rigogliose e resistenti (si potevano trapiantare anche dopo mesi), ma in seguito la vitalità del germe andò rapidamente diminuendo cosicchè nonostante tutte le precauzioni prese per assicurarne stabilmente la vegetazione, gli ultimi trapianti praticati nel luglio 1921, cioè circa due anni dopo l'isolamento, rimasero sterili e il germe andò perduto.

Resistenza al calore: è bastato, per uccidere una coltura, il riscaldamento a 60° per 45 minuti.

Azione patogena. — Un ratto bianco iniettato sotto cute con 1 cmc. di coltura in brodo di 24 h. non risentì alcuna conseguenza. Un topolino bianco iniettato allo stesso modo con 0,3 cmc. della medesima coltura presentò dopo qualche tempo una chiazza alopecica nel punto dell'iniezione e morì dopo 18 giorni cachettico e senza presentare nulla di notevole all'autopsia.

La cavia si è dimostrata più sensibile all'azione di questo germe. Un cmc. di coltura in brodo ha ucciso quest'animale in 24 ore provocando peritonite fibrino-purulenta con scarso essudato ricco di muco e infarcito di germi, molti dei quali fagocitati (fig. 7).

I CORPI SFERICI.

La maggiore attenzione fu rivolta allo studio di quelle particolari formazioni che apparivano come rigonfiamenti sferoidali del corpo batterico e che per brevità, designerò d'ora innanzi come *« corpi sferici »*.

La più abbondante e più tipica formazione di corpi sferici fu ottenuta in una coltura su patata semplice non alcalinizzata (la reazione naturale era acida) innestata col pus originale appena prelevato coll'atto operativo, e lasciata a temperatura ambiente. Si formò una patina biancastra poco rilevata e poco abbondante, piuttosto asciutta e tenace di guisa che non veniva asportata molto facilmente con l'ansa. Tale coltura era dapprima formata esclusivamente da semplici bacilli. Al quarto giorno una gran parte dei bacilli presentava un ingrossamento centrale per il quale apparivano fusati. Al quinto giorno l'ingrossamento centrale del corpo bacillare aveva acquistato una forma ben rotondeggiante di guisa che del primitivo bacillo residuavano come due appendici attaccate a due poli opposti del rigonfiamento (figg. 10-12). Questi residui polari del corpo bacillare andarono poi vacuolizzandosi e perdendo di colorabilità mentre il corpo sferico si colorava intensissimamente apparendo costituito di cromatina addensata e omogenea. Per ultimo i resti del corpo bacillare andarono completamente perduti residuando il solo corpo sferico isolato (fig. 13). A questo punto della sua evoluzione il corpo sferico è dunque quasi regolarmente sferico (con diametro di 3-4 μ) o leggermente ovoide; non vi si distingue alcun distinto involucro; è costituito da sostanza compattissima e priva di struttura tanto all'esame a fresco, come dopo colorazione, e tanto dopo fissazione al calore quanto con alcool. Con quest'ultima fissazione la sostanza dei corpi sferici può apparire irregolarmente frammentata.

La colorazione col Giemsa non permette di mettere in evidenza dettagli strutturali: tuttavia con questo metodo si può distinguere nel corpo sferico uno strato periferico colorato con una diversa tonalità di quella della rimanente sostanza. La tinta dello strato periferico è più azzurra ed è uguale a quella che assumono i corpi bacillari, mentre quella delle parti profonde tende al rosso-violaceo, ha quindi più propriamente la reazione della vera e propria sostanza cromatica.

I corpi sferici sono sempre assolutamente immobili. Non prendono il Gram; non si colorano col liquido di Lugol; non sono acidoresistenti.

Seguendo ulteriormente l'interessante evoluzione della coltura su patata di cui sopra, essa al decimo giorno di sviluppo conteneva sempre abbondanti corpi sferici, ma accanto a questi erano comparsi anche abbondanti bacilli tozzi grossissimi. Al tredicesimo e al sedicesimo giorno si aveva lo stesso reperto. Al ventiseiesimo giorno si vedevano bacilli tozzi grossi e bacilli più sottili e allungati mentre i corpi sferici erano in gran parte scomparsi. Lo stesso dopo 34 giorni. Dopo 4 mesi, in mezzo a bacilli, si vedevano solo qua e là delle ombre scolorate e appena distinguibili di corpi sferici.

Un'altra coltura su patata acida praticata nello stesso giorno di quella ora considerata e con lo stesso materiale, ma posta in termostato a 37° anzichè lasciata a temperatura ambiente, sviluppò una patina più rigogliosa, di aspetto succolento e mucoso e costituita da bacilli e filamenti sottili. Tardivamente, al sedicesimo giorno, si cominciarono a vedere accenni di formazione di corpi sferici sotto forma di ingrossamenti centrali o terminali del corpo bacillare: ma non si ebbe mai l'ulteriore evoluzione completa come nella patata rimasta a temperatura ambiente.

Un secondo innesto praticato il 19 maggio 1919 dal pus originale (conservato a temperatura ambiente) su patata acida e lasciato alla temperatura di 20°-22°, dette, a somiglianza della prima coltura, dopo 5 giorni abbondanti corpi sferici in mezzo a bacilli poco colorabili come se fossero in via di degenerazione. All'undecimo giorno rari corpi sferici; al ventiseiesimo giorno la patina era rigogliosa, lucida, mucosa e conteneva, in mezzo a bacilli, scarsi corpi sferici degenerati.

Per osservare comparativamente l'influenza della reazione del mezzo sullo sviluppo della coltura, furono praticati nei primi giorni dall'isolamento del

germe, innesti su patate acide e alcaline coltivate a bassa temperatura (20°-22°). In patata acida innestata da coltura in brodo, si ebbe sviluppo rigoglioso con formazione al terzo giorno di numerosi corpi sferici che diminuirono rapida mente, scomparendo quasi del tutto al settimo giorno. Nella patata alcalina innestata con lo stesso brodo, si ebbe sviluppo scarso con rari corpi sferici al quarto giorno.

Cogliendo il momento in cui una coltura è quasi esclusivamente costituita da corpi sferici, se si adopera questo materiale per praticare nuovi innesti, si hanno risultati positivi, ma la coltura che si sviluppa è costituita da bacilli o filamenti e non già da corpi sferici.

Per giudicare della resistenza al calore dei corpi sferici una patina ricca di tali formazioni fu diluita in soluzione fisiologica e lasciata a bagno maria a 60° per 47 minuti. Innesti successivi per quanto riccamente praticati, rimasero sterili.

Riassumendo queste osservazioni, che furon tutte praticate subito dopo l'isolamento del germe, possiamo dire che:

Questi rigonfiamenti del corpo bacillare, o « corpi sferici » come son stati chiamati, si sono osservati esclusivamente su mezzi di coltura solidi e in special modo su patata e in gelatina. Preferibile è risultata la patata semplice (non neutralizzata), lasciata a temperatura dai 20° a 25° c.

I corpi sferici non sono mai comparsi all'inizio dello sviluppo della coltura, ma solo dopo alcuni giorni: 3, 4, 5.

Iniziatisi come un ingrossamento del corpo bacillare hanno subito talora una evoluzione completa trasformandosi in 2-3 giorni in corpi sferici senza più traccia del bacillo che li aveva generati.

Questi corpi sferici sono stati trovati costantemente immobili, Gram-negativi, non acidoresistenti, non tingibili con soluzioni jodiche, e sono sempre apparsi privi di struttura, distinguendosi solo nelle colorazioni col Giemsa uno strato periferico diversamente colorato dalla parte centrale.

I corpi sferici sono risultati fertili, dando luogo allo sviluppo di bacilli e filamenti e non di corpi sferici.

Sono stati distrutti con riscaldamento a 60°.

Dopo alcuni giorni dalla loro formazione i corpi sferici sono scomparsi dalle colture. In parte hanno degenerato rigonfiandosi e perdendo la nettezza dei contorni e la tingibilità. In parte si è supposto che avessero dato origine a nuovi elementi bacillari.

È facile immaginare quali altre ricerche si sarebbero potute istituire su queste particolari formazioni, se si fosse potuto assicurarne la riproduzione e lo sviluppo. Invece, mentre il germe si adattò, come si è detto, facilmente alla vita saprofitica, i corpi sferici divennero nelle successive colture sempre più rari. arrestandosi sempre più addietro nella loro evoluzione, e finalmente cessarono di formarsi, avendosi solo di tempo in tempo qualche accenno a rigonfiamenti del corpo bacillare dello stesso tipo.

E non credo si debba attribuire la perdita di questa proprietà alla mancanza di un terreno colturale adatto, perchè furono provati a questo scopo i più disparati mezzi di nutrizione (vedi sopra), combinandoli anche tra loro nelle più diverse maniere, variando la reazione del substrato, la temperatura

di sviluppo, ecc. In tutti questi modi si ebbero secondo i casi bacilli corti, coccobacilli, bacilli tozzi giganti, bacilli lunghi e sottili, filamenti lunghi e sottilissimi, filamenti grossi a tipo ifomicetico, ecc., ma mai una formazione regolare e abbondante di corpi sferici, quale si era avuta unicamente nelle prime colture dal pus originario.

Classificazione del germe e significato dei corpi sferici.

Un semplice esame di certi preparati microscopici di questo germe, che mettono in evidenza la varietà delle forme che può assumere, e in special modo l'abbondanza di lunghissimi e sinuosi filamenti talora fittamente intrecciati a formare pellicole superficiali o cumuli sedimentati, nonchè la presenza di particolari formazioni insolite a riscontrarsi nei comuni batteri, tutto ciò spingerebbe facilmente a considerare il microorganismo in parola, come non appartenente alle tipiche batteriacee, ma piuttosto a qualche gruppo superiore, verisimilmente alle ifomicetee.

Dirò subito che tale fu dapprima il mio pensiero, e rivolsi l'attenzione a scoprire qualcuno di quei caratteri veramente specifici che valessero a confermare la mia supposizione. In particolar modo ricercai con ogni cura sui più svariati mezzi di coltura, la presenza di filamenti forniti di vere e proprie ramificazioni. Come ho detto, osservando un fitto intreccio di filamenti, è facile ingannarsi in proposito e considerare come ramificato un filamento che in realtà non lo è. Ora, prolungate, attente e numerosissime osservazioni, mi hanno dimostrato con tutta la desiderabile certezza, che questo microorganismo in nessun caso genera filamenti ramificati. Si tratta dunque sempre di filamenti che, per quanto lunghi e complicatamente intrecciati, e per quanto di vario spessore e talora anche rigonfiati a somiglianza di ife, tuttavia possono sempre ricondursi al tipo del filamento batterico vero e proprio.

Aggiungasi che anche i caratteri macroscopici delle colture di questo germe sono quelli delle tipiche batteriacee: patine più o meno molli, facilmente disgregabili, ecc.

Nemmeno poi si potrebbe ascrivere il microorganismo in parola al gruppo malissimo delimitato dei batteri filamentosi: poichè i suoi filamenti nè rappresentano per esso la forma fondamentale di esistenza, nè sono a tipo algologico.

Considerando d'altra parte che questo germe ha assunto di regola la forma di tipico bacillo e che in questa forma si è andato definitivamente sistematizzando nella vita saprofitica, ritengo che lo si debba senz'altro ascrivere alla classe delle batteriacee in senso stretto, senza tuttavia poterlo ricondurre ad alcuna delle specie note di bacillo.

Ciò premesso, vediamo come si possano interpretare i particolari rigonfiamenti batterici che sono stati osservati in questo microorganismo.

È noto che in certe condizioni taluni batteri possono dar luogo alla formazione di corpi rotondi od ovoidi o irregolarmente foggiati, di varia dimen-

sione, sul cui significato le opinioni degli Autori non sono affatto concordi.

Nel 1897 Hankin e Leumann (1) constatarono che coltivando il bacillo della peste bubbonica in mezzi ricchi di NaCl, si ottenevano in grande abbondanza e in brevissimo tempo (24 ore), quelle forme atipiche del germe (corpi sferici od ovoidi di varia dimensione, forme fusate) che erano state sino allora osservate solo nelle vecchie colture in agar, e considerate come forme di involuzione. H. e L. trovarono che questa proprietà era costante e specifica per il *b. pestis* e proposero perciò la coltura in agar soprasalato come mezzo diagnostico per la identificazione del germe.

Poco dopo (1900) il giapponese Matzuschita (2) provò tutta una serie di microorganismi su agar salato per vedere se il così detto fenomeno di Hankin e Leumann fosse specifico del *b. pestis*. Egli trovò che forme anomale si ottengono da vari germi coltivandoli su agar salato dal 3 all'8 % circa. In generale aumenta lo spessore del germe, in alcune specie si formano anche filamenti; alcuni bacilli sembrano invece trasformarsi in cocchi. Ma in nessun caso si formano così grossi e numerosi corpi sferici come si hanno col *b. pestis* coltivato su agar salato dal 2 ½ al 3 ½ %. Quest'Autore designa senz'altro tali forme atipiche come forme degenerative. Conclude considerando come specifica per il *b. pestis* la prova di H. e L.

Rosenfeld (3) nel 1901 in base a ricerche analoghe concluse che l'abbondanza di forme fermentosimili e la rapidità della loro formazione in agar salato, parlano per la diagnosi di *b. pestis;* mentre le forme ingrossate, fusate, ecc., si possono avere anche con altri germi simili.

Almquist (4) nel 1904 pubblicò una interessante osservazione. Coltivando in brodo campioni di terreno inquinato ottenne degli spirilli colerigeni in parte trasformati in forme rigonfiate o sferiche. Riuscì a riprodurre sperimentalmente queste stesse forme sferiche coltivando il vibrione in brodo salato 2 %. Forme analoghe ottenne con lo stesso procedimento anche dal *b. typhosus*. Egli considerò senz'altro queste formazioni sferiche come organi di fruttificazione e addirittura come conidi, e dette loro grande importanza per spiegare il ciclo di vita extra-umano di questi batteri, nonchè per la loro sistematica.

Hammerl (5) nel 1906 confermò che il vibrione colerigeno coltivato in mezzi salati con differenti sali (Cl, NO_3, SO_4, di Na, K, Li) può dar luogo a forme atipiche (sfere, vescicole); ma che non con tutti gli stipiti si ottiene questo risultato. L'A. ritiene che nella produzione di questo fenomeno sieno in giuoco azioni osmotiche; interpreta queste insolite formazioni come forme vitali, non degenerative o involutive, poichè si muovono attivamente e si moltiplicano riproducendo tipici spirilli. Esclude però che si tratti di veri organi di fruttificazione o conidi. Nelle figure annesse al lavoro, da preparati in goccia pendente non colorati, si vedono vibrioni giganti e sferule di svariate dimensioni e come agglutinate, a struttura omogenea. Secondo Maassen (6) l'azione dei sali nel produrre le forme anomale, dipende da svariati fattori: azione osmotica da un lato e stimolazione chimica specifica all'accrescimento. A questo riguardo è interessante constatare che certi sali agiscono elettivamente

su determinate specie batteriche: così $Mg Cl_2$ e NaCl sul b. della peste, $CaCl_2$ sul b. dissenterico, Hata (7).

Secondo Gamaleïa (8) queste formazioni, nella cui genesi dovrebbe escludersi il fattore osmotico, sarebbero da considerarsi come omologhe a conidi o sporangi degli ifomiceti.

Più di recente Sidney Rowland (9) ha riprodotto in una serie di belle microfotografie vari aspetti che caratterizzano il polimorfismo del *b. pestis* (forme batteriche polimorfe, lunghi filamenti, ecc.). Tra l'altro ha riprodotto delle « forme di involuzione » da colture in brodo salato 2 %. Si tratta di elementi rigonfiati, più o meno regolarmente sferici, di diversissime dimensioni « assai difficili a colorarsi perchè contengono molt'acqua a guisa di vescica e la fissazione ne è pressocchè impossibile » (carattere che mancava assolutamente nei corpi sferici da me osservati che si fissavano e coloravano benissimo). Sono anche riprodotte dal R. alcune forme simili a fermenti osservate in vivo nel punto di inoculazione della coltura nel ratto.

Partendo dai fatti ora esposti ho voluto sottoporre anche il germe da me isolato all'influenza di concentrazioni saline superiori a quelle normali, per vedere se si potessero così ottenere facilmente le caratteristiche formazioni sferiche del corpo batterico.

Furono praticate a tale scopo colture su agar comune e su agar al latte, entrambi salati a due diverse concentrazioni, 3 1/2 e 6 %. In agar salato 6 % non si ebbe sviluppo di sorta; buone colture si ebbero invece in agar col 3 e mezzo % di sale. Effettivamente in queste ultime colture dopo 24 h. di sviluppo compaiono già delle formazioni rotondeggianti di varie dimensioni: sono tuttavia più piccole di quelle osservate per produzione spontanea ed hanno contorni irregolari, inoltre non è constatabile la connessione del corpo sferico con un residuo di elemento bacillare, cosicchè si ha l'impressione che tutto il bacillo si sia trasformato in corpo sferico e non una parte solo di esso come invece fu chiaramente constatato per le analoghe formazioni spontaneamente prodottesi nei mezzi colturali ordinari.

Queste formazioni sferiche furono abbondantissime nell'agar comune salato; scarse e fugaci nell'agar al latte ugualmente salato. Dopo 8-10 giorni di coltura su agar comune salato si vedevano abbondanti forme sferiche minute, di varia dimensione e irregolari di forma, in una parola niente affatto paragonabili ai tipici corpi sferici di produzione spontanea.

Concludendo: con una maggior concentrazione salina dei mezzi di coltura si sono ottenuti dal germe qui descritto, abbondanti corpi sferici simili a quelli che con lo stesso procedimento si ottengono da altre specie batteriche (v. colerigeno, b. pestis, ecc.) ma i corpi sferici così ottenuti si differenziavano per alcuni caratteri da quelli prodottisi spontaneamente subito dopo l'isolamento dello stesso germe.

Ma indipendentemente da queste formazioni batteriche ottenute mediante la maggior concentrazione salina dei mezzi di coltura, sono state fatte da vari autori numerose osservazioni di forme ugualmente atipiche prodotte dai germi

in condizioni apparentemente spontanee o, meglio, senza cause determinabili. Basta ricordare le osservazioni di Hankin (1) il quale trovò in alcune pozzanghere presso un villaggio infetto, un ceppo di *b. pestis* che produceva in 24 h. di coltura in mezzi ordinari forme atipiche come sfere, fusi, ecc.; e quelle di Almquist (4) che trovò in certi campioni di terreno inquinato un vibrione che produceva forme sferiche evidentissime. Recentemente il Kuhn (10) ha descritto nel v. Metschnikoff addirittura una serie di forme di sviluppo (forme batteriche, dendritiche, ameboidi, cocciformi) che lo conducono ad ammettere un vero ciclo di sviluppo nel vibrione.

Ma limitandomi alle forme che più si avvicinano a quelle osservate nel germe da me isolato, ricorderò la grande somiglianza dei corpi sferici da questo prodotti, specie nello stato di formazione cioè di rigonfiamento centrale del corpo batterico, con le forme bacillari anomale raffigurate da Hansen (*) nella sua descrizione del *b. aceti*, le quali forme egli considerò senz'altro come degenerative e involutive.

Un'altra somiglianza per quello che riguarda i corpi sferici nell'ultima fase della loro evoluzione cioè quando hanno l'aspetto di cellule di fermenti, l'ho trovata nelle figure annesse dal prof. Tizzoni ad un suo lavoro sullo streptobacillo della pellagra (11), le quali rappresentano particolari formazioni sferiche derivate in via eccezionale e in speciali mezzi colturali (liquido di Naegeli glicerinato + fecola di patata) dal germe da lui descritto. Egli considera tali formazioni come particolari elementi riproduttivi.

Un interessante confronto è poi da farsi tra il mio germe e il b. della morva. Quest'ultimo, come è noto, può presentare in coltura un notevole polimorfismo, non meno spiccato di quello del *b. pestis*, assumendo sia l'aspetto di elementi bacillari variamente configurati, sia quello di filamenti di varia lunghezza e struttura. Ma il *b. mallei* può anche, come risulta dalle interessanti ricerche di Carpano (12), sviluppare in certe condizioni di coltura (*) nel corso dei suoi filamenti dei rigonfiamenti fusiformi o sferici che il Carpano considera come forme sporali del tipo delle clamidospore degli ifomiceti. Questi rigonfiamenti compaiono dopo 8-30 giorni di coltura a 35°, sono costituiti di sostanza cromatica addensata, si colorano come gli altri elementi del germe. Tali formazioni delle quali il Carpano dà belle e dimostrative riproduzioni microfotografiche, sono indubbiamente ravvicinabili ai corpi sferici da me osservati, pur essendo di forma assai meno regolare e trovandosi solo nei filamenti e non nei singoli bacilli.

Per ultimo non credo inutile riferire intorno ad una osservazione che mi è occorso di fare sopra un ceppo di vibrione colerigeno. Si trattava di una vecchia coltura di colera conservata da diversi anni nel Laboratorio micrografico del Municipio di Bologna e che ebbi dalla consueta cortesia del collega prof. Massi, Direttore di detto Laboratorio. Tale coltura che ritenevamo tipica

(*) Figure riprodotte in FUHRMANN: *Vorlesungen über technische Mykologie*, 1913.
(*) Brodo peptonizzato glicerinato al 4 % leggermente acido, brodo di patate peptonizzato, carota semplice o glicerinata, talora anche agar glicerinato.

e doveva servire per dimostrazioni scolastiche, fu conservata per alcune settimane in agar (dov'era solitamente trapiantata) a temperatura ambiente. Ai primi passaggi in brodo ottenni dopo 18 h. uno scarsissimo intorbidamento prodotto da scarsi e curiosissimi elementi batterici e precisamente da vibrioni giganti che presentavano nel loro mezzo un ingrossamento fusiforme più o meno regolare che in alcuni raggiungeva addirittura la forma sferica. Questi vibrioni erano dotati di un movimento di traslazione lento e sinuoso che li faceva somigliare in modo veramente strano a tripanosomi, tanto da poter far cadere, a prima vista, in tale equivoco anche persone esperte in materia di tripanosomi. Uno di questi caratteristici elementi è riprodotto nella figura 15 proveniente da microfotografia. Non si può disconoscere la grande somiglianza di questo vibrione così trasformato con alcuni dei corpi sferici da me osservati e riprodotti.

Dalla vecchia coltura in agar e da alcune successive riuscii per vari mesi a ottenere sempre le stesse forme di vibrioni nelle colture in brodo. Ad evitare qualsiasi dubbio aggiungerò che dalla stessa coltura riuscii pure facilmente a ottenere forme tipicissime di vibrioni, dotati della caratteristica motilità, mediante una serie di passaggi ravvicinati in agar a temperatura non superiore ai 25°.

Volendo ora, in base a quanto è stato sin qui esposto, esprimere un sicuro giudizio sulla natura delle particolari formazioni batteriche da altri e da me osservate (corpi sferici) bisogna senz'altro riconoscere che un tale giudizio è impossibile.

L'ipotesi primamente emessa da vari osservatori, che si tratti di forme degenerative o involutive, non è ancor oggi insostenibile. In linea generale parlerebbero per essa una certa irregolarità di forma e dimensioni di questi corpi (massima per vero dire nei casi osservati da altri Autori, minima in quello da me studiato); la saltuarietà della loro comparsa; la possibilità di ottenere forme consimili in colture invecchiate; ma più che altro sta sempre in appoggio di detta ipotesi un argomento puramente negativo e cioè la mancata dimostrazione di un altro preciso significato biologico da attribuirsi a tali corpi.

Secondo un altro e ben diverso modo di vedere che oggi va prevalendo, queste formazioni batteriche, lungi dal rappresentare prodotti degenerativi o involutivi, costituirebbero invece un'importante fase nella vita del germe, e precisamente o elementi di riproduzione o, per lo meno, forme speciali di sviluppo provocate da stimoli non ben noti agenti sui germi nella loro vita extraparassitaria. Così pensa ad esempio il Gotschlich (13) il quale non ritiene logico considerare come involutive forme che possono comparire all'inizio o all'acme dello sviluppo di una coltura senza l'intervento di nessuna azione nociva. Come si è detto non pochi altri ricercatori considerano come forme di riproduzione i corpi sferici in parola. Ora è certo che nessuna delle osservazioni già ricordate di tali Autori può considerarsi così favorevole all'ultima ipotesi enunciata, quanto quella riguardante il germe da me isolato. In questo caso infatti si trovano riunite le seguenti condizioni:

Questi corpi sferici si sono visti derivare dal rispettivo elemento bacillare attraverso una serie di successive trasformazioni che si sono potute facilmente seguire. Si può quindi parlare di uno sviluppo graduale e regolare del corpo sferico.

Tutti questi elementi hanno presentato, entro certi limiti, una notevole uniformità di forma e dimensioni.

Questi corpi sferici sono comparsi spontaneamente nelle colture senza l'intervento di nessuno stimolo artificialmente introdotto. La loro comparsa nelle colture non è però avvenuta in modo improvviso e inesplicabile, cioè all'infuori di qualsiasi fattore perturbante, bensì in speciali condizioni biologiche, e precisamente nel momento in cui esso germe doveva adattarsi a nuove necessità di vita, quali sono quelle imposte dalla vita saprofitica in confronto con quella parassitaria. Avvenuto questo adattamento, cioè trascorso appena qualche tempo dall'isolamento, la proprietà del germe di produrre corpi sferici è cessata e non è stato possibile di fargliela in alcun modo riacquistare. Non è superfluo a questo proposito ricordare quelle prime osservazioni di forme sferiche anomale di batteri che furono fatte su germi provenienti direttamente dall'ambiente: così quelle di Hankin e Leumann (l. c.) per il *b. pestis,* trovato in acque luride, e quelle di Almquist (l. c.) per il vibrione colerigeno preso da terra di stalla. In questi casi la vita saprofitaria nell'ambiente naturale favoriva lo sviluppo delle forme sferiche, in confronto con la vita sui mezzi colturali di laboratorio.

Finalmente questi corpi sferici si sono dimostrati fertili, capaci cioè di riprodurre elementi bacillari tipici.

Questo complesso di proprietà parla senza dubbio, per quanto genericamente, in favore di un significato biologico speciale da attribuirsi alle suddette formazioni; il più probabile significato essendo evidentemente quello di elementi riproduttivi forniti di maggior resistenza, analoghi cioè alle comuni spore batteriche.

Il fatto che questi corpi sferici sono uccisi a 60°, a differenza di vere spore, non esclude l'ipotesi che sieno egualmente forme di riproduzione più resistenti in genere delle forme vegetative. Anche le clamidospore degli ifomiceti non possiedono notevole resistenza contro gli agenti esterni.

Volendo poi paragonare questi corpi sferici, considerati come elementi riproduttivi, a forme simili meglio conosciute, bisognerebbe ravvicinarli appunto alle clamidospore degli ifomiceti, non mai a conidi o ad altre forme superiori come, senza fondamento, è stato fatto da alcuni Autori. Naturalmente si tratta di un semplice ravvicinamento analogico tra queste due sorta di formazioni. La tipica clamidospora ifomicetica quale si osserva ad esempio in un *mucor,* si inizia con un rigonfiamento circoscritto lungo il corso di un'ifa, ove si raccoglie e concentra il protoplasma delle parti vicine, e in tale stadio è indubbiamente ravvicinabile ai corpi sferici sopra descritti: ma nella evoluzione ulteriore la clamidospora si riveste di una ben distinta membrana che la separa nettamente dal resto del filamento miceliale e ne delimita la forma, ciò che, come si è visto, non accade per i corpi sferici osservati.

Concludendo, si può dunque ritenere come probabile che alcune specie batteriche considerate sinora come asporigene nel senso stretto della parola, abbiano tuttavia la proprietà di produrre in determinate condizioni di loro esistenza, forme peculiari di riproduzione, affini per la loro funzione e per alcuni caratteri, alle vere spore.

Questo dettaglio di biologia batterica merita di essere oggetto di ulteriori accurati studi, poichè la conferma e sicura dimostrazione di un tal fatto, sarebbe certo di grande importanza per poter spiegare in modo soddisfacente la continuità di vita e la resistenza nell'ambiente di molte specie batteriche ritenute asporigene.

Significato patogeno del germe.

Dopo avere studiato le varie proprietà e manifestazioni di questo germe, conviene per ultimo domandarsi quale importanza etiologica esso abbia eventualmente avuta nel sostenere il quadro morboso del paziente dal quale fu isolato.

Basta scorrere la sommaria storia clinica di quest'infermo per rilevare in essa i segni più comuni della malattia tubercolare in varie sue localizzazioni, non esclusa la polmonare. Così, secondo logica, parve clinicamente probabile che anche la malattia renale fosse di tal natura. Il reperto ottenuto all'atto operativo non offrì nessun appoggio a questa diagnosi. Istologicamente la parete della sacca renale non lasciò constatare nessuna alterazione che potesse nemmeno lontanamente far pensare a un processo di natura tubercolare. Ricerche speciali, oltre all'esame diretto negativo, intese a dimostrare il bacillo di Koch nel pus, non furon fatte; ma d'altra parte nel pus stesso fu ripetutamente visto ed isolato uno speciale bacillo che si mostrò provvisto di proprietà patogene; e il sangue del P. risultò contenere un alto tenore di agglutinine specifiche per questo stesso germe (agglutinazione positiva sino a 1 : 1200).

Rimanendo dunque strettamente nei limiti dei fatti osservati, si può con sicurezza affermare che il bacillo in parola ha certamente esercitato una qualche azione patogena nell'organismo del paziente da cui fu isolato, e più precisamente si può ritenere che esso sia stato l'agente proprio della suppurazione renale.

Ma, d'altro lato, i precedenti morbosi lontani del paziente e il quadro clinico dell'ultima malattia, fanno legittimamente supporre che le manifestazioni iniziali a carico del rene fossero quelle di una comune tubercolosi renale, sopitasi poi nel corso degli anni, se non addirittura guarita; e che la infezione col germe che fu poi isolato dal pus, sia avvenuta durante, o subito dopo l'attacco d'influenza, ed abbia perciò rappresentato un processo secondario, in un organo già leso — e, forse, già guarito — da una precedente infezione di natura tubercolare.

Comunque, e senza indagare ulteriormente su questo punto, che non pare

suscettibile di più sicura analisi, rimane dimostrata dai fatti sopra esposti l'importanza patogena di una particolare specie batterica, sia pure come agente etiologico secondario, in processi suppurativi cronici del rene, a tipo clinicamente tubercolare.

Mi è grato esprimere al Professor Nigrisoli la mia riconoscenza per la liberalità con cui volle mettere a mia disposizione il materiale che è stato oggetto di questo studio.

Bologna, settembre 1921.

RIASSUNTO.

Dal pus di una sacca pionefrotica, in soggetto probabilmente tubercoloso, è stato ripetutamente isolato e coltivato un bacillo, agglutinabile anche a forti diluizioni dal siero di sangue del paziente.

Questo germe si è dimostrato patogeno per la cavia per iniezione peritoneale.

In coltura ha presentato notevole polimorfismo, per le variabilissime dimensioni e forme degli elementi bacillari, per la formazione di lunghissimi filamenti talvolta intrecciati a formare feltri o pellicole (mai ramificati), e per le grandi differenze delle colonie in gelatina.

Nelle prime colture su mezzi solidi, specie su patata mantenuta a 20°-25° C., si sono sviluppate dal corpo bacillare particolari formazioni sferiche, somiglianti alle comuni spore, senza possederne tuttavia nè i caratteri biologici (termo-resistenza) nè quelli biochimici (resistenza alla decolorazione).

Si è cercato di provocare la formazione di questi corpi sferici mediante artifici colturali (mezzi ipersalati), ma non si sono ottenute forme così tipiche come quelle spontanee. Si sono precisate le varie condizioni che favoriscono la comparsa nelle colture di questi corpi sferici.

Sono state studiate le formazioni batteriche note, paragonabili a quelle osservate in questo germe.

Si sono formulate varie ipotesi sulla natura di questi c. s. (forme degenerative? forme sporali?), propendendosi a considerarli come elementi propri del ciclo vitale del germe, che compaiono in particolari contingenze biologiche in parte precisabili, come certi mutamenti nelle condizioni generali di vita (vita parassitaria, vita saprofitaria in ambiente naturale o su mezzi colturali di laboratorio).

Per quel che riguarda l'azione patogena, si è potuto considerare questo germe come agente della suppurazione renale.

BIBLIOGRAFIA.

1. — Hankin u. Leumann. Cbl. f. Bakt., I Abt., 22, 438, 1897.
2. — Matzuschita. Zts. f. Hyg., 35, 495, 1900.
3. — Rosenfeld. Cbl. f. Bakt., I Abt., 30, 641, 1901.
4. — Almquist. Cbl. f. Bakt., I Abt., Orig., 37, 18, 1904.
5. — Hammerl. Cbl. f. Bakt., I Abt., Orig., 41, 611, e 42, 1, 1906.
6. — Maassen. Arb. Kais. Ges.-Amt. 21, 385, 1904, cit. da Gotschlich.
7. — Hata. Cbl. f. Bakt., I Abt., Orig., 46, n. 4, 1908.
8. — Gamaleja. Elem. d. allg. Bakt. Berlin, 1900, cit. da Hammerl.
9. — Rowland Sidney. Journ. of H .g., Plague suppl. III, Jan. 14, 1914.
10. — Kuhn. Berl. klin. Woch., n. 13, 296, 1921.
11. — Tizzoni. R. Accad. d. Lincei, ser. V., vol. X, fasc. XV, 1914.
12. — Carpano. La clinica veterinaria, anno 1913.
13. — Gotschlich. Allg. Morph. u. Biol., etc., in Kolle u. Wassermann, Handb., etc., II Aufl., Bd. 1, p. 45.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino.
Direttore: Prof. Ferdinando Micheli

Il fenomeno della salita capillare nella differenziazione dei bacteri.

Per i dottori C. Cipriani e L. Fanzio.

Due recenti comunicazioni di Friedberger mettono in nuova luce la proprietà che hanno certe sospensioni bacteriche di diffondersi per capillarità. Il mezzo col quale l'autore riuscì a rendere i fenomeni più evidenti è di considerare la diffusione per capillarità nelle carte da filtro. Partendo da ricerche di Eisenberg (1) e di Michaelis (2) e da altre di Kuhn (3), che dimostravano il maggior assorbimento da parte di varie sostanze come il carbone animale, l'argilla ed il caolino dei germi Gram-positivi in confronto ai Gram-negativi, e da numerose altre ricerche di Goppelsröder (4), che aveva esperimentato le carte da filtro per l'assorbimento di soluzioni delle sostanze chimiche contenute nelle urine; Friedberger istituì (5) varie esperienze da cui nacque il suo nuovo metodo di differenziazione dei bacteri per mezzo della salita capillare nelle carte da filtro.

Il procedimento usato fu il seguente. Egli prendeva delle striscie di carta da filtro lunghe 10 cm. e larghe 1 cm. e tenendole verticalmente ne immer

(1) Ztbl. f. Bakt. Originale, I Abt., 81, 1918, pag. 72.
(2) M. Kl., 1919, 13, pag. 473.
(3) M. Kl., 1916, 63, pag. 941.
(4) Goppelsröder in Verhandl. d. Naturforscher Gesellschaft Basel, Bd. 17, 1914.
(5) Münchener mediz. Wochenschr., 1919, 48, pag. 1372-74.

geva l'estremità inferiore in sospensioni bacteriche previamente preparate con 10 cmc. di soluzione fisiologica salina e *bacterium coli* e bacilli del tifo in eguali o differenti proporzioni. Dopo brevissimo tempo, circa 20 m'', toglieva le striscie dal contatto col liquido, le teneva sospese dieci minuti in provette sterili chiuse con cotone fino a che il liquido saliva ad 8 cm. nella striscia di carta e le stampava poi leggermente su piastre di Endo che lasciava per 24 ore in termostato a 37°. L'autore constatava che le colonie di coli erano cresciute nelle parti della piastra che corrispondevano all'estremità inferiore della carta da filtro premuta, cioè la estremità immersa nella sospensione, mentre le colonie incolori del tifo crescevano nelle parti che corrispondevano alla estremità superiore completamente divise da quelle rosse del coli.

Entrambe le specie di colonie erano controllate con la agglutinazione.

Anche tagliando le striscie in pezzetti alti 1 cm. ed agitando poi questi singoli pezzetti in differenti provette contenenti soluzione fisiologica, otteneva un risultato analogo, riscontrando nelle provette dove erano stati messi i tratti più alti della striscia, soltanto bacilli del tifo.

Le ricerche di Eisenberg e di Michaelis sui Gram-positivi e Gram-negativi avevano avuto per oggetto, come ho detto, l'adsorbimento di questi germi da parte del caolino e del carbone animale. Eisenberg aveva esperimentato anche l'adsorbimento della carta da filtro. Friedberger invece fissava la sua attenzione non alla parte adsorbita dei germi, ma in quella che passava attraverso i capillari della sostanza stessa e non veniva adsorbita. Le ricerche che più si avvicinarono in questo senso a quelle di Friedberger furono di Michaelis (1) riguardanti l'arricchimento dei bacilli del tifo nei filtrati attraverso il caolino di una miscela di tifo e coli, perchè anche in questo caso si prendeva in considerazione il liquido passato attraverso il mezzo capillare. Anche P. Carnot e B. Veille-Hallé in Francia (2), col loro «metodo rapido di diagnosi del tifo con culture in tubi di sabbia», che preconizzavano per la diagnosi dei portatori di germi, si fondavano su un sistema che ha relazione con lo studio presente. Essi usavano un tubo ad U di cui la branca orizzontale presentava un restringimento. Una piccola quantità di sabbia sterile si introduce nel tubo di cui le due branche si riempiono con brodo sterile. Si semina nell'un lato del tubo feci sospette e si mette in termostato. Secondo gli autori i bacilli del tifo «in ragione della loro mobilità superiore a quella degli altri germi intestinali» traversano lo strato di sabbia e vengono a pullulare nella seconda branca del tubo ad U dove possono essere riconosciuti con l'agglutinazione. Il metodo però provato in questa Clinica diede scarsi risultati. Certo che il fenomeno è in relazione colla quantità di sabbia, la quantità di germi ed il tempo di osservazione utile è ben difficile a stabilirsi caso per caso. Col metodo ingegnoso della diffusione in altezza dei bacteri nella carta da filtro si viene invece a misurare tutti i gradi di questo fenomeno e i germi, che si diffondono maggiormente, stanno nelle parti alte, non arricchiti ma addirit-

(1) Berl. klin. Woch., 1918, 30, pag. 710.
(2) *C. R. d. Académie des Sciences*, in Presse méd., 21 gennaio 1915, pag. 21.

tura separati. Furono fatti anche esperimenti prendendo una sottile provetta lunga 10 cm. e pigiando in un certo tratto lungo 5 cm. distante dal fondo della carta da filtro finemente dilacerata. Immergendo questa provetta verticalmente, col fondo in alto, nella sospensione bacterica di tifo e coli in modo che il livello del liquido oltrepassi il limite superiore della carta da filtro, si può poi raccogliere il liquido della provetta, soprastante alla carta, nel quale si riscontra un arricchimento del bacillo del tifo. Anche mettendo una goccia di sospensione di tifo e coli sopra una carta da filtro e stampando questa su carta di Endo si vede crescere il coli al centro e il tifo alla periferia.

Una grande importanza per queste ricerche ha la qualità della carta da filtro come le prove pratiche dimostrano. Giova anche rilevare in proposito che la salita dei germi, come ha dimostrato l'esame microscopico dei preparati di carta da filtro colorati, avviene non negli interstizi tra fibra e fibra di cellulosa, ma nei canalicoli capillari dell'interno delle fibre. Su diciassette qua-

	I. Tifo e coli separati: 1/20 ansa			II. Tifo e coli separati 1:1 1/20 ansa cad.			III. Tifo e coli 1:1 1/10 ansa ciascuno			IV. Tifo e coli 1:1 1/20 ansa ciascuno		
	T	C	T:C	T	C	T:C	T	C	T:C	T	C	T:C
Alto												
7	0	0		0	0		1	0		0		
6	0	0		50	0		12	0		8		
5	80	0	∞	150	0	∞	28	0		34		
4	400	30	13.33	200	11	18	200	0	∞	110	0	∞
3	625	100	1.25	70	200	0.35	360	20	17	400	1	400
2	500	+ 600 (1)	0.8	—	+ 500	0	50	200	0.25	140	140	1
1	400	+ 700	0.5	—	+ 600		—	600	0	—	400	0
Basso												

(1) Le colonie sono in molti punti confluenti e il loro numero è certamente superiore.

lità di carta da filtro esperimentate. Friedberger ebbe i risultati migliori nel senso di ottenere una maggiore altezza di salita e differenza di salita tra germe e germe con la carta N. 8272 di Bollmann di Amburgo.

Non abbiamo trovata in commercio questa carta nè siamo riusciti a farcela spedire. Abbiamo esperimentato varie carte del commercio (Perfect, Nazionale, Sarden, tre tipi di Schleicher e Schull, ecc.), ed abbiamo riscontrato corrispondere meglio il N. 597 di Schleicher e Schull sia per la rapidità di altezza di salita del liquido e dei bacteri, sia per la differenza di salita tra un germe e l'altro.

Ma anche per questo tipo di carta occorrevano tre minuti perchè il li-

quido di una sospensione di culture si vedesse salire a 7-8 cm. di altezza. Lasciando poi per cinque minuti la striscia sospesa fuori del liquido questo subiva una ulteriore salita di qualche centimetro: stampavamo senza premere e rapidamente su terreno Drigalski le striscie, che lasciavano una leggera impronta e portavamo in termostato a 37°.

Dopo 24 ore constatavamo dalle prove ripetutamente fatte che i bacilli del tifo salivano a 6-7 cm. di altezza ed il *bacterium coli* a 3-4 cm., tanto in sospensioni di culture separate, quanto in sospensioni miste delle due culture. La profondità di immersione della striscia nel liquido (come del resto aveva riscontrato Friedberger) è indifferente: il liquido ed i germi sono un po' più alti, di quel tanto solo che è stata immersa di più la striscia.

Noi facevamo immergere le striscie per 4-5 mm.

La precedente tabella riassume alcuni nostri risultati.

È evidente che il bacillo del tifo si trova più numeroso nelle parti più alte contrariamente a quello del coli.

Un interesse pratico poteva avere il comportamento di soluzioni di feci e di urine rispetto a questo metodo. Immergendo però le striscie in sospensioni preparate con un grano di feci normali grande come un pisello in 10 cmc. di soluzione fisiologica a cui si era aggiunta una certa quantità di bacilli del tifo, avveniva che il liquido saliva pochissimo nella carta da filtro ed anche i bacilli del tifo si trovavano molto scarsi sulle piastre di Drigalski. Avveniva certamente questo: che le sostanze che componevano le feci e che erano sospese nel liquido otturavano in gran parte i capillari della carta e ritardavano l'ascesa del liquido ostacolando anche la salita dei germi. Ne veniva la necessità di aumentare il tempo di immersione perchè il liquido potesse salire più in alto o di aumentare anche la larghezza delle striscie di carta da filtro per rendere più facile e numeroso il reperto dei bacilli del tifo nelle parti alte della striscia.

Friedberger nella sua ultima nota (1) dice di adoperare per le prove di sospensione di feci delle striscie di carta da filtro — di qualità però diversa da quella usata nelle precedenti esperienze nella quale la salita capillare era più rapida — larghe 5 cm. e lunghe 10 cm. che lascia immerse per 15 minuti nella sospensione ad una profondità di circa 1 centimetro e che poi lascia verticalmente fuori del liquido una mezz'ora per la ulteriore salita del liquido stesso che già imbeve la carta. La mancanza di casi di tifo gli impedì di esperimentare la completa utilità pratica del metodo e dovette per lo più fare delle prove con feci tifose artificiali in condizioni quindi evidentemente diverse, essendo in queste ultime i bacilli del tifo liberi nella sospensione e non intimamente uniti alle altre sostanze delle feci come avviene nelle vere feci tifose.

Abbiamo provato il metodo nei vari casi di tifo e paratifo B che si presentarono in Clinica in questo periodo. Abbiamo trovato che la grandezza

(1) Münchener medizinische Wochenschrift, 2 aprile 1920.

delle striscie di carta da filtro adoperate di 5 × 10 cm. corrisponde bene anche per la mia carta. Riguardo al tempo abbiamo tenuto 10 minuti di immersione e 10 di ulteriore sospensione, essendo tali durate in dipendenza naturalmente della carta da filtro da noi usata (Schleicher e Schull, n. 597) ritenute, in base alle prove, le più convenienti per altezza di salita del liquido e per la differenza di distanza del bacillo del tifo dagli altri.

Bisogna riconoscere subito che con le sospensioni di feci di ammalati di tifo la separazione per altezza di saliva capillare tra bacilli del tifo e *bacterium coli* non è così netta nè così evidente come nelle sospensioni miste di culture pure.

Assai probabilmente i germi, anche con la più accurata strisciatura delle feci per la sospensione, non riescono a liberarsi dalle particelle di feci a cui sono commisti, le quali ne modificano la loro proprietà di salita capillare. Certo che il metodo offre sempre dei vantaggi rispetto allo strisciamento semplice delle feci, dando un successivo graduale diradamento delle colonie nella piastra e un certo aggruppamento delle colonie di tifo in alto e delle colonie di coli in basso, raggruppamento che in taluni casi è proprio spiccatissimo.

Abbiamo osservato che l'altezza assoluta a cui giungono i germi con le sospensioni di feci non è costante (come del resto anche quella del liquido) ma in ragione inversa della concentrazione della sospensione ed in dipendenza probabilmente da altre particolari proprietà delle singole qualità di feci. Riguardo al tempo di sospensione delle striscie per l'ulteriore salita dopo l'immersione, nelle prove fatte durante la stagione calda abbiamo ridotto il tempo a 5 minuti, altrimenti la striscia diveniva troppo asciutta e non lasciava che pochi germi irregolarmente sulla piastra.

In esperienze ulteriori applicammo certi artifici di tecnica che riuscirono a farci migliorare notevolmente i risultati. Abbiamo cercato di rendere la sospensione di germi delle feci per quanto fosse possibile simile a quella delle culture pure dei germi, per averne le dimostrazioni più evidenti ottenute con queste ultime. Il metodo preciso che abbiamo seguito da ultimo è stato il seguente. Versate in un comune calice da urine parti uguali di feci tifose e di soluzione fisiologica (per lo più 30 centimetri cubi), agitavamo la miscela e la lasciavamo sedimentare; poi univamo a cinque o sei centimetri cubi di bile di bue in una comune provetta cinque o sei centimetri cubi del liquido soprastante al sedimento e portavamo questa miscela in termostato a 37 gradi per 24 o 48 ore. Otto o dieci gocce della cultura in bile venivano aggiunti e mescolati a 50 centimetri cubi di soluzione fisiologica e su questo in ultimo praticato il metodo della salita capillare.

In tutti i casi di feci tifose emesse in II e III settenario che abbiamo esaminato, il metodo ci diede risultati positivi; fatto che noi attribuiamo in parte al metodo particolare seguito, anche in considerazione di una recente comunicazione di Offman (1), che avrebbe ottenuto risultati poco favorevoli

(1) Offman. Münchener medizinische Wochenschrift, 21 gennaio 1921.

praticando direttamente sulla sospensione di feci il metodo della salita capillare. Egli infatti, facendo degli esperimenti durante una epidemia di paratifo, su 40 prove eseguite soltanto in 8 avrebbe avuto esito positivo col metodo della carta da filtro, mentre colle semine successive sulle piastre al verde di malachite e poi di Endo, secondo il metodo di Knorre, il risultato positivo fu ottenuto su 38 prove.

Per lo scarso numero di casi di tifo siamo stati costretti a moltiplicare le prove sperimentando in vari periodi le feci degli stessi ammalati. È noto che vien dato come media di reperto batteriologico positivo nelle feci il 23,4 % nella seconda settimana e il 33 % nella terza settimana.

Noi invece abbiamo avuto in queste due settimane reperto sempre positivo, ma la scarsità dei casi ci obbliga a non trarre conclusioni definitive.

Benchè nella diagnostica clinica le ricerche batteriologiche del tifo riguardino per vari motivi essenzialmente le emoculture, pure agli scopi epidemiologici la ricerca batteriologica delle feci per il tifo ha conservato la sua importanza. Noi siamo convinti che questo metodo torni di pratica ed utile applicazione con notevole risparmio di piastre di colture e il vantaggio di un più comodo isolamento delle colonie per le successive necessarie prove di accertamento con l'agglutinazione.

Riguardo ai bacilli della dissenteria (tipo Shiga e Flexner) i nostri risultati furono diversi da quelli degli altri autori. Tanto nelle sospensioni di bacilli della dissenteria e *bacterium coli* (culture pure), quanto, sebbene meno nettamente, nelle sospensioni di feci dissenteriche artificiali (preparate infettando la sospensione di feci con 1/10 di ansa di cultura di bacilli) i germi dissenterici dimostrarono una maggior altezza di salita dei comuni germi delle feci.

Crediamo questo fatto in dipendenza della particolare carta da filtro da noi usata (Schleicher, 597).

Per mancanza di casi di dissenteria non abbiamo potuto fare esperienze su feci dissenteriche naturali.

Riguardo alla spiegazione del fenomeno della salita capillare dei germi e sopratutto della differente loro altezza di salita, dai vari autori sono state pensate diverse ipotesi. L'ipotesi che prima viene alla mente è forse quella che esista una relazione tra la diversa altezza di salita capillare e la diversa mobilità dei germi. Carnot e Weille (1), come abbiamo visto, ritennero senz'altro che questa fosse la causa della diversa diffusione dei bacilli del tifo da quelli del coli nella sabbia. Ma tale ipotesi si elimina subito osservando che vari germi, benchè immobili, salgono a diverse altezze come, per esempio, il bacillo del carbonchio che sale fino a cm. 1,5 e il bacillo di Friedlander che sale a cmc. 1, entrambi immobili. Inoltre Friedberger rendendo immobili dei germi prima mobili, facendoli vivere in terreni sfavorevoli, non osservò modificata la loro altezza di salita capillare (sarcina mobile cm. 1,1, immobile cm. 1,1).

(1) Presse Médicale, 1915, pag. 21.

Si è pensato che il peso specifico dei germi potesse avere una influenza sull'altezza di salita capillare dei germi.

Stigell (1) che è l'autore che più recentemente e più diffusamente si è occupato della questione del peso specifico dei germi, ha stabilito dei valori che non lasciano dubbio riguardo al mancato rapporto di esso con l'altezza di salita capillare. Infatti il *bacterium coli* pesa 1,210 e sale come sappiamo a 3,5, mentre di due germi che pesano meno del coli, ad esempio il tifo (1,153) e il colera (0,937), l'uno sale di più e l'altro di meno del coli (tifo 4,1, colera 3,2). Ma a noi è sembrato però che i valori di Stigell, ottenuti cercando in quale di un gruppo di soluzioni di carbonato di potassio di varia densità una massa di cultura di un determinato germe resti sospesa in equilibrio, non solo non possono ritenersi quelli stessi delle densità possedute dai singoli germi isolati una volta immersi questi in soluzione fisiologica, ma neppure si possa ritenere che vi sia con certezza tra i due valori un rapporto per il quale risultino mantenute almeno nello stesso senso le differenze di peso specifico stabilite. Il germe isolato, in soluzione fisiologica può avere densità diversa e neppure in rapporto con quella della massa di cultura di germi posta in una soluzione di densità uguale a quella della massa di cultura stessa secondo il metodo di Stigell. D'altra parte non siamo finora riusciti ad escogitare un metodo per misurare le particolari densità dei germi da noi cercate tale che sia immune da ogni critica.

Sembrandoci che in fondo si trattasse di spiegare una diversità di trasportabilità in alto dei vari germi da parte della soluzione fisiologica attraverso gli spazi capillari della carta da filtro abbiamo voluto soffermarci anche sulle condizioni morfologiche dei singoli germi. Ma un diligente esame delle dimensioni, forma, presenza di capsula, presenza, numero e disposizione delle ciglia dei singoli germi confrontato con la loro altezza di salita non ci ha portato a risultati utili.

Si è pensato inoltre che l'adsorbimento dei germi dipenda, come Michaelis (2) ha dimostrato avvenire per i fermenti, da azioni elettrochimiche tra essi e il mezzo adsorbente. Ma numerose ricerche dirette in questo senso dallo stesso Michaelis e anche da Friedberger hanno escluso che l'adsorbimento dei germi dipenda da azioni elettrochimiche. Michaelis ritiene che mentre l'adsorbimento dei fermenti è di natura elettrochimica quello dei germi sia un adsorbimento « meccanico ». Friedberger osservando che, sopra un numeroso gruppo di germi da lui esaminati, i gram-positivi salvo tre eccezioni salivano meno che i gram-negativi affacciò l'ipotesi che questo fatto potesse dipendere dalla maggior adesione dei gram-positivi al mezzo adsorbente probabilmente per il loro maggior contenuto in lipoidi.

Klinger di Zurigo (3) più recentemente di tutti, secondo a noi consta, ha enunciato una nuova ipotesi per la spiegazione del fenomeno. Il fondamento

(1) STIGELL. Zentralblatt für Bact. Orig., 1908, pag. 487.
(2) Berliner klin. Wochenschrift, 1918, pag. 710, n. 30.
(3) Münchener medizinische Wochenschrift, 1920, pag. 74.

di esso non stà, secondo l'autore, in altro che in un maggior o minor inviluppo d'acqua delle superficie dei bacteri. La stabilità di tutte le sostanze allo stato colloidale nell'acqua deriva dal portare le singole particelle attorno a sè stesse più o meno sostanze intermediarie solubili nell'acqua le quali in certo modo «articolano» all'acqua le particelle colloidali e le legano all'acqua. Da ciò deriva una specie di involucro d'acqua delle particelle che le separano le une dalle altre e impedisce la loro adesione. Tanto più mezzo intermediario solubile aderisce od è fortemente legato alle superficie tanto più notevole sarà questo involucro e tanto maggiore quindi la stabilità delle particelle, mentre d'altro canto ciascun punto delle superficie delle piccole particelle che sia libero dall'involucro d'acqua, aderisce facilmente alla superficie di altre particelle che si trovi nelle stesse condizioni, e cioè sprovvista d'acqua, e dà luogo facilmente ad una floculazione nella sospensione. Stabili sono quindi, secondo l'autore, quelle sospensioni colloidi le cui particelle sono da ogni parte circondate da un involucro d'acqua relativamente spesso. Se il mantello d'acqua è invece soltanto sottile e incompleto, perchè il mezzo solubile è poco solubile in acqua od è sparso incompletamente, alla superficie avviene presto o tardi una adesione delle particelle.

Ora tale legge non regola soltanto la stabilità di soluzioni colloidali lasciate a sè. Essa deve anche valere quando mettiamo in contatto una sospensione colloide con superficie adsorbenti (cioè non sufficientemente inviluppate d'acqua). A tali mezzi adsorbenti (per es. carbone, caolino) aderiscono più tenacemente quelle particelle che sono sospese nell'acqua con minore stabilità. In modo analogo avviene per un mezzo adsorbente di cellulosa che sotto forma di striscia di carta da filtro venga immerso nella sospensione. Mentre che il mezzo solvente negli spazi capillari, le particelle colloidali si fermano sulla superficie delle fibre e tanto più facilmente si fermano quanto meno sono protette da un involucro d'acqua.

L'autore dice che perciò i germi possono salire tanto più alto, quanto meglio la loro superficie è ricca di sostanze solubili nell'acqua e quanto più viene così «articolata» con l'acqua. D'altronde della giustezza di questa spiegazione ci si potrebbe, secondo Klingern, persuadere con un'esperienza molto semplice. Se si fa passare attraverso a una carta da filtro una comune sospensione bacterica, per esempio di vibrione colerico, il filtrato è press'a poco egualmente torbido dalla sospensione primitiva. Se rendiamo più labile la stabilità dei germi diminuendo il legame fra la loro superficie e l'acqua, avverrà facilmente che avremo un filtrato chiaro. Ciò può ottenersi, ad esempio, con la aggiunta alla sospensione di un acido diluito od anche di una sostanza non elettrolita come, ad esempio, l'alcool assoluto. Con l'aggiunta del doppio o triplo dell'alcool assoluto, senza che sia visibile all'esame diretto alcuna floculazione nella sospensione, avviene tale cambiamento che in pochi momenti si ottiene un filtrato perfettamente chiaro. L'alcool, che ha una grande affinità per l'acqua, priva le pareti bacteriche di una parte dell'acqua e fa sì che i germi siano completamente adsorbiti. La ragione della diversa ricchezza di sostanze solubili della superficie bacterica, diversità mostrata indirettamente dalla dif-

ferente salita capillare deve secondo l'autore andar cercata certamente nella costituzione e ricambio di vari germi.

Queste spiegazioni di Klingern persuadono abbastanza ma hanno naturalmente un valore ipotetico. La proprietà della diversa altezza della salita capillare è ricondotta ad una proprietà molto particolare dei singoli germi di circondarsi di sostanze solubili in acqua, proprietà del resto che non si può misurare in altro modo che con quello stesso dell'adsorbimento dei germi. La prova dell'alcool sopraricordata è pure suscettibile di qualche appunto.

Comunque, come abbiamo visto, benchè la spiegazione del fenomeno non possa dirsi stabilita in modo sicuro è avvenuto anche questa volta che l'applicazione pratica del fenomeno abbia preceduto la teoria ed il metodo della salita capillare abbia dato risultati già suscettibili di essere di utilità diagnostica.

III.

R. Istituto di Studi Superiori Firenze.
Istituto d'Igiene Sperimentale, diretto dal prof. A. Sclavo

Le soluzioni ipotoniche nella tecnica dello studio morfologico dei microrganismi e la colorazione della Spirochaete pallida Schaudinn (1)

Dott. Gianni Petragnani, aiuto.

Nel 10 marzo 1921 io riferii all'Accademia Medico-Fisica di Firenze, su un mio metodo *per colorare le ciglia dei bacterî.* Presentai allora numerosi preparati microscopici, specie per chiedere un giudizio su altri prolungamenti o emanazioni dipartentisi dal corpo di alcuni bacterî, oltre le classiche ciglia sin allora in essi descritte.

Convinto della reale bontà del mio *liquido fissatore-mordente,* pensai di estendere il suo impiego ad altre colorazioni per le quali fosse da ritenersi necessaria una mordenzazione preliminare: gli eventuali microrganismi dell'afta epizootica e delle varie malattie esantematiche non sono stati scoperti a tutto oggi, forse perchè non colorabili coi comuni colori di anilina, nè coltivabili nei comuni terreni di coltura.

Volli iniziare qualche prova: Trattai alcuni strisci di sangue col mio *liquido fissatore-mordente,* ma l'esito fu completamente negativo, giacchè le parti cellulari perdono le affinità specifiche per i colori basici od acidi e per il colore

(1) Comunicato all'Accademia Medico-Fisica-Fiorentina, li 23 marzo 1922.

derivato, ed il plasma, che dobbiamo immaginare presente negli spazi intercellulari, diviene anch'esso colorabile. Lo striscio di sangue, già trattato col mio *liquido fissatore-mordente*, piglia una tinta più o meno omogenea ed intensa in tutto il campo.

Avuto questo primo esito negativo pensai che tale risultato si potesse attribuirlo alla ricchezza del sangue in elementi cellulari. Volli ritentare la stessa prova su preparati allestiti con essudato di ulcera sifilitica, perchè è povero di elementi cellulari, e contiene le *spirochaeti Schaudinn* che si colorano solo dopo un trattamento mordenzante.

L'esito di queste prove non fu migliore di quello avuto sui preparati di striscio di sangue: tutto il campo assumeva una tinta più o meno omogenea e riusciva male anche la visione di quegli altri comuni microrganismi che sogliono trovarsi negli essudati da ulcere sifilitiche e che si colorano bene anche con i colori semplici di anilina.

Come mai? Era evidente che le sostanze proteiche dell'essudato, che hanno poca affinità per i comuni colori di anilina, dopo l'azione fissatrice-mordente del liquido, diventano molto recettive per i colori e seppelliscono in una tinta più o meno omogenea anche i corpi bacterici.

Un po' sfiduciato e per mancanza di tempo non proseguii allora le ricerche.

Andato nel settembre 1921 in Hamburg presso l'Institut für Tropehnkrankheiten, per seguirvi un corso pratico sulle malattie tropicali, ebbi modo di apprezzare il valore dei *preparati a goccia grossa di sangue* per la ricerca di eventuali microrganismi presenti in piccolo numero nel sangue.

Questi preparati si allestiscono ponendo una goccia (a distanza di qualche cm. se ne può mettere una seconda) di sangue in un vetrino p. o. allargandola poi leggermente con una lancetta o ago con cui si è praticata la punzione. Si lascia essiccare per alcune ore il preparato al riparo della polvere (12-24 h. rispondono al meglio). Il preparato così essiccato viene immerso pel periodo di qualche minuto in varie soluzioni ipotoniche a concentrazione gradatamente decrescente fino all'acqua distillata. Al momento in cui la goccia di sangue, posta sul vetrino, risulta scolorata per completa eliminazione dell'emoglobina, si tira fuori dall'acqua distillata evitando bruschi movimenti, si lascia asciugare all'aria, (non si asciughi con carta bibula) si fissa in alcool (questa fissazione può essere anche tralasciata) e si colora con soluzione Giemsa o con una equivalente. Si lava, si asciuga, (se non si è fissato il preparato si lava immergendo delicatamente il preparato in acqua distillata e si lascia poi essiccare senza asciugare con carta bibula).

Questi preparati hanno il vantaggio di agevolare la ricerca di eventuali microrganismi presenti nel sangue in numero limitato. Infatti la goccia di sangue che di solito si distende su tutto un vetrino, occupa in essi uno spazio limitato. Per mezzo delle *soluzioni ipotoniche* si toglie ai globuli rossi l'emoglobina e quindi la possibilità che assumano il colore della soluzione Giemsa, sicchè nel preparato non resta altro di dimostrabile che i globuli bianchi, le piastrine e gli eventuali microrganismi infettanti.

Nella pratica, quando questi *preparati a goccia grossa* sono fatti all'unico

scopo di diagnosi di un eventuale microrganismo infettante ben noto al ricercatore (nell' Istituto Tropicale di Hamburg li vedemmo unicamente eseguire con sangue di individui sospetti malarici, tripanosomiasici, leihsmaniosi, microfilariosi) tutto si riduce a versare sul vetrino porta-oggetti, sul quale trovasi la goccia grossa di sangue già essiccata, poggiato orizzontalmente, la solita diluizione acquosa del Giemsa (una goccia per cmc. H_2O). In tal modo mentre si compie la sottrazione dell'emoglobina avviene anche la colorazione dei leucociti, piastrine, ed eventuali microrganismi. Con questo metodo abbreviato naturalmente ne scapita la nitidezza del preparato ed anche la morfologia delle varie cellule e dei microrganismi, ma le caratteristiche restano sempre tali da permettere l'analisi differenziale e quindi la diagnosi. Allestendo dal sangue di malarici, con setticemia non avanzata, alcuni preparati a goccia grossa ed altri a striscio, potei realmente convincermi del grande vantaggio che quelli hanno su questi, ai fini della ricerca del parassita per la pronta diagnosi. Utilissimi essi poi riescono per la ricerca dei *gameti* durante i periodi afebbrili nei malarici cronici.

Altrettanto utili questi preparati possono riuscire per la ricerca diretta degli schizomiceti capaci di dare infezioni setticemiche, benchè in questi casi le emoculture danno maggiori elementi per la diagnosi.

Il preparato di sangue a goccia grossa dovrebbe dare buoni resultati nella ricerca di quelle inclusioni cellulari, descritte come specifiche e caratteristiche della scarlattina: intendo dire dei *corpi del Döhle* e dei *corpi dell'Amato* che, secondo l'A., avrebbero caratteri morfologici ed affinità tintoriali molto caratteristiche. Sappiamo infatti che questi corpi sono endoleucocitarî e rari: perchè rari essi indubbiamente troverebbero un vantaggio di ricerca in questo metodo; perchè endocellulari ne trovano uno maggiore, giacchè nei preparati di sangue a goccia grossa si nota che i nuclei ed i vari granuli dei leucociti polinucleati mantengono i loro rapporti ed assumono le varie tinte della soluzione Giemsa sempre secondo le affinità specifiche, ma con una maggiore intensità di tinta e con maggiore rilievo dei varî elementi; è dunque da credere che questi inclusi cellulari descritti nella scarlattina possono ugualmente bene mettersi in evidenza. Se in confronto alle figure sin oggi viste nei preparati a striscio e fissati, una qualche differenza morfologica ne risulterà, una volta precisatone il carattere, questo, mentre porterebbe un nuovo elemento di giudizio per la classificazione di soli elementi, non darebbe alcun disturbo per la loro ricerca a scopo diagnostico. (Per tali ricerche mi è mancato fin oggi il materiale).

Portandomi a considerare sempre più il reale valore del *bagno ipotonico* sui *preparati a goccia grossa di sangue,* ed avendo sempre fermo nella mente il ricordo dell'esito negativo dei miei tentativi di mordenzazione degli strisci di sangue, e dell'essudato di ulcera sifilitica, specialmente perchè il mordente si fissava, oltre che sulle cellule, anche sul plasma, ebbi idea di ripetere la prova su strisci di sangue essiccati e poi tenuti nelle soluzioni ipotoniche, perchè mi sembrava ovvio che oltre all'azione disemoglobinizzante se ne dovesse avere anche una di sottrazione delle sostanze proteiche del plasma.

Infatti facendo agire il mio *liquido fissatore-mordente* su strisci di sangue,

che dopo essiccati avevo piuttosto lungamente tenuti immersi nelle soluzioni ipotoniche e poi colorando, riscontrai che lo spazio intercellulare resta esente da colorazione. Se un microrganismo non colorabile con i comuni colori, e non coltivabile, si trovasse nel plasma sanguigno, noi avremmo in un tale procedimento la possibilità di dimostrarlo per mezzo della *colorazione mordanzata* che ce ne renderebbe possibile la visione: p. e.; la *spirochaete del Noguchi*, vista nel sangue di affetti da febbre gialla, potrebbe trovare in tal metodo una facile dimostrabilità. Se eventuali microrganismi extra cellulari non facilmente colorabili si trovano nel sangue di affetti da malattie esantematiche o anche nella afta epizootica, noi dovremo riuscire alla loro dimostrazione.

Nel dicembre 1921, trovandomi a Vienna presso la Finger Klinik per seguirvi un corso pratico sulle moderne siero-diagnosi della sifilide, pensai di ripetere le prove per la colorazione della *spirochaete di Schaudinn* mediante l'uso del mio liquido *fissatore-mordente;* tenendo cioè i preparati essiccati in un bagno ipotonico, poi sottoponendoli all'azione fissatrice mordente del mio liquido ed in ultimo colorando: i risultati furono subito buoni ed ancora migliori divennero quando ridussi i bagni ipotonici alla sola acqua distillata, e sostituii nella colorazione il liquido anilinato di Ehrlich col liquido fenicato di Ziehl, il quale per l'acido fenico che contiene acquista una certa azione detersiva sul fondo. (Per la stessa ragione risultano buoni il liquido del Turch, il violetto fenicato, ecc.). Vidi inoltre che la colorazione della *spirochaete pallida* con questo metodo mi riusciva bene anche se nell'allestire il preparato, la goccia di essudato invece che *strisciata* veniva lasciata a *goccia grossa* o appena allargata nel vetro p. o. Questo fatto a me sembrò un notevole vantaggio, perchè in tutti i numerosi metodi sin oggi in uso per la colorazione della *spirochaete,* vien sempre raccomandato di ben distendere la goccia di essudato.

Tornato a Firenze potei ripetere le prove su materiale gentilmente fornitomi dai signori Professori e Dottori della Clinica Dermosifilopatica degli Istituti Superiori e potei anche constatare che l'azione solubilizzante che ha l'acqua distillata sulle sostanze organiche allo stato colloidale, è accresciuta se noi aggiungiamo ad essa una piccola quantità di H_2O_2 (circa una goccia per ogni 10 cmc. di H_2O).

Giunto a tal punto nelle mie ricerche sull'uso delle *soluzioni ipotoniche* ed avendo constatato che esse non determinano il distacco nè la deformazione dei microrganismi, pure asportando le sostanze allo stato colloidale (e certamente poi tutte le sostanze saline e zuccherine eventualmente presenti), mi sembrò opportuno estendere il suo impiego allo studio morfologico dei microrganismi presenti in materiali organici.

Ognuno, che ha pratica di tecnica bacteriologica, sa gli inconvenienti che si incontrano nella *colorazione semplice* diretta dei microrganismi presenti in escreti ed essudati diversi; non tanto per la presenza di parti cellulari o di altri elementi formati, ma per la presenza delle sostanze disciolte e allo stato amorfo colloidale, che, diffuse nel campo ed addossate ai bacteri, si fanno sede di recezione di colore che offusca tutto il preparato. Io facendo saggi comparativi mi son convinto del grande vantaggio che si ha nella colorazione del liquido

cefalo-rachidiano, essudati pleurici, peritoneali e sinoviali, pus, liquido di eruzioni vescicolose, bile, urine, feci, escreati, per lo studio degli eventuali microrganismi in essi contenuti, se si trattano i preparati già essiccati con le *soluzioni ipotoniche* prima di fisssarli e colorarli.

L'acqua distillata (che rappresenta il bagno ipotonico ad azione detersiva maggiore) rende più permeabili ai colori i corpi cellulari, mettendo meglio in evidenza eventuali microrganismi o altri speciali corpi inclusi, non è però in grado di distruggerli ed anche gli eritrociti lasciano le loro *ombre,* che non assumono le comuni colorazioni, ma sono rimesse in evidenza da una *colorazione mordenzata.* La distensione del materiale sul vetrino potrà variare dal *preparato a goccia grossa* a quello a *striscio sottile* a seconda che esso contiene poche oppure molte forme cellulari, detriti e microbi.

Oltre ad usare le *soluzioni ipotoniche* per la colorazione diretta dei microrganismi in seno ai prodotti patologici, mi sembrò bene estenderne l'impiego allo studio morfologico dei microrganismi in *colture liquide.* Infatti sin'oggi, lo studio morfologico dei bacteri in coltura, si fa quasi sempre da quelle su terreni solidi o solidificati. Quest'uso invalso nella tecnica micrografica è però sempre possibile ? ed anche quando è possibile risponde sempre ad uno studio completo ?

L'utilità od anzi la necessità di cercare un metodo che permetta di far bene lo studio morfologico dei microrganismi coltivati in mezzi culturali liquidi, io credo sia risentita da ogni bacteriologo. Quello in terreni solidi o solidificabili se ci permette di veder bene la morfologia dei bacteri su quel terreno, non dice che quelle forme ripetano la più vera figura del microrganismo; la patina di sviluppo di una cultura su terreno solido sta ad indicare un sovrappopolamento di individui in quel punto, come raramente si riscontra in natura per i germi patogeni. La così detta *colonia* non la troviamo mai nei tessuti infetti; essa sta ad indicare un accumulo di individui in condizioni fisiche certo non vantaggiose per le singole unità microbiche. Nei terreni liquidi invece noi realizziamo una cultura in cui il mondo ambiente è in tutto meglio rispondente alla vita della singola unità microbica o delle singole zooglee. Da queste culture possiamo allestire il *preparato* senza essere obbligati ad alcuna manovra dannosa alle singole unità microbiche, o ai rapporti delle singole unità nelle zooglee, possiamo studiare la morfologia dei microrganismi sin dai primi momenti della loro moltiplicazione ed invasione del terreno nutritivo, (mentre nell'agar noi dobbiamo aspettare la formazione della patina bacterica, che richiede molte ore di sviluppo) compresi quei microrganismi che sono coltivabili solo in terreni liquidi (per lo meno nel primo momento di isolamento dai prodotti infetti).

Contro questi vantaggi che ci consiglierebbero di fare sempre anche lo studio dei microrganismi in colture liquide, urtano inconvenienti non piccoli: ogni qualvolta si deve fare un preparato da una coltura in mezzo liquido, si è sempre obbligati a distendere molto il materiale delle culture poco rigogliose e di quelle in via di sviluppo, il preparato non è mai nitido ed anche la morfologia dei microrganismi, specie se sono molto piccoli, ne scapita. Questo inconveniente se è già grave per i preparati di colture in brodo di Loeffler semplice, si

accresce in quelli da colture in brodo zuccherato, ed è addirittura gravissimo per i preparati da colture in bile, in liquido ascitico, in siero di sangue, in siero di latte, ecc. Avendo allestito, con colture in questi varî terreni liquidi, dei preparati, e dopo essiccati avendoli trattati con *soluzioni ipotoniche* decrescenti sino ad acqua distillata, (in casi meno delicati trattando direttamente il preparato essiccato con acqua distillata) e poi fissando e colorando, ho avuto risultati veramente insperati: la nitidezza del preparato si raggiunge in modo completo e si hanno delle immagini nitide e precise che permettono anche fini rilievi strutturali.

RIASSUMENDO.

1° L'uso dell'*esame di sangue a goccia grossa* facilita molto la ricerca di microrganismi che eventualmente si trovano in piccolo numero nel sangue. Esso merita di entrare nell'uso pratico ogni qualvolta si voglia ricercare il microrganismo di una qualsiasi setticemia (1).

2° L'*esame di sangue a goccia grossa* dovrebbe dare utili risultati anche nella ricerca a scopo diagnostico degli *inclusi cellulari* descritti nella scarlattina dal *Döhle* (2) e dall'*Amato* (3).

3° Avendo dimostrato che la *successione dei bagni ipotonici*, o addirittura il solo bagno in acqua distillata, oltre ad un'azione disemoglobinizzante, ne ha anche una solvente sulle sostanze saline, zuccherine, ed *organiche allo stato colloidale amorfo*, è possibile ed utile allestire il *preparato a goccia grossa* ogni volta che dobbiamo fare la ricerca o lo studio morfologico di un microrganismo presente in piccolo numero in un qualunque materiale ricco di dette sostanze saline, zuccherine ed organiche allo stato colloidale, ma poco ricco di cellule nucleate:

a) Liquido cefalo-rachidiano; essudati sierosi pleurici, peritoneali, sinoviali; eruzioni vescicolose della pelle.

b) *Culture bacteriche*: in brodo di Loeffler semplice, in brodi zuccherati, in brodo glicerinato, in brodo alla Tarozzi, in siero di sangue, in liquido ascitico, in terreni Noguchi, (12) in bile, in siero di latte, in terreni catalizzatori Cristina (4), (*) ecc. (L'utilità dello studio con preparati allestiti a goccia grossa da queste culture è specialmente utile per quei germi che non si sviluppano rigogliosamente ed anche quando si desideri colpire lo sviluppo iniziale delle culture ed i varî rapporti fra le singole unità bacteriche nelle zooglee).

4° Anche quando sarà obbligo allestire un *preparato a striscio* perchè il materiale è ricco di elementi cellulari e bacterici (le sostanze saline, zuccherine, ed organiche allo stato colloidale tolgono in nitidezza) è conveniente trattarlo con le *soluzioni ipotoniche* come i *preparati a goccia grossa*: essudati puru-

(*) Mentre questa nota era in stampa, l'Amato, riferendo all'Accademia Med. fis. Fiorentina intorno ad «*Alcune ricerche sulla scarlattina*» affermò che aveva usato il mio metodo delle soluzioni ipotoniche con reale vantaggio per la colorazione e dimostrazione di piccolissimi elementi coltivati dal sangue di scarlattinosi.

lenti, centrifugato di essudati sierosi, escreati, feci, culture in terreni liquidi con abbondante sviluppo bacterico.

5° Il *trattamento con le soluzioni ipotoniche,* diventa *indispensabile* ogni volta che il materiale in esame è ricco di sostanze saline, zuccherine e proteiche allo stato colloidale e che è necessario un trattamento di *colorazione mordenzata* per la ricerca di eventuali microrganismi o elementi non facilmente colorabili coi colori semplici di anilina. In questi casi i liquidi mordenti determinerebbero (specie quelli a base di tannino) la fissazione del colore su tutto il campo del preparato rendendo difficile la ricerca dei microrganismi in esso esistenti.

Il preparato sarà allestito a *goccia grossa* con essudato di ulcera sifilitica e con *filtrati* di tessuti infetti (vaiolo (5), rabbia (7-8-9) malattie esantematiche (10-11), febbre gialla (12), afta epizootica (12-13), malattia petecchiale delle foglie di tabacco (15-16) ed altre (17), ottenuti dalle candele porose con prodotti patologici triturati ed emulsionati in acqua; sarà invece allestito a *striscio sottilissimo* con essudati purulenti e con sangue di individui affetti da malattie esantematiche, febbre gialla ed afta epizootica.

Se noi trascuriamo le comuni soluzioni mordenzate (liquido di Loeffler - Ehrlich - Ziehl - Manson, ecc.) nei casi in cui si richiede una forte azione mordente, sappiamo che, da Loeffler in poi, i varî metodi constano di due tempi fondamentali: uno di mordenzazione ed uno di colorazione, come nel vecchio sistema di colorazione delle fibre tessili vegetali. Oggi però che l'industria chimica ha lanciato sul mercato dei colori capaci di tingere in un sol tempo le fibre tessili vegetali: *Baunnwollfarbstoffe,* che sarebbero colori di anilina nella di cui molecola entra un *nucleo benzidinico* (per cui si chiamano anche *benzidin-farbstoffe*) che ha notevole potere mordente è da credere che anche in bacteriologia questi nuovi colori possano trovare un utile impiego che semplifichi i *metodi di colorazione mordenzata.* Questi colori con nucleo benzidinico (*Brillantreinblau 8g extra, Benzo-Ectscharlach* 4 F. B., *Kongorubin,, Benzo-Echtschwarz, Diazo-Dunkelblau* 3 B., *Benzo Marineblau* B; *Diazo-Echtschwarz g, Benzo-Echtscharlach* G. S., *Diazo-lichtgrüm* B. L., *Brillant-Benzogrün B., Diazo-Gelb* R, *Echt Lichtgelb* E 3 G, *Benzoformgelb* G L e *Benzoformrot* G — Ditta Friedr. Bayer & C.) — dal Rüppert (1) sono stati già usati per la colorazione della spirochaete Schaudin. Il *Brillantreinblau 8 g extra,* alle sue ricerche avrebbe risposto meglio che non gli altri composti surriportati. Egli avendoli usati su preparati non trattati precedentemente con soluzioni ipotoniche, ha ottenuto anche la colorazione del fondo, sebbene in una tinta più debole della spirochaete e deve quindi fare una seconda colorazione di contrasto, che allunga il metodo e non lo rende molto pratico.

Procedimento tecnico per i preparati da trattare con le soluzioni ipotoniche e da colorare con le soluzioni coloranti semplici.

1° I preparati allestiti a *goccia grossa* o a *striscio,* si devono lasciare essiccare a temperatura ambiente: quelli a goccia grossa, specie quando nel materiale si contengono microrganismi molto piccoli, è bene farli essiccare il più

lentamente possibile, rinchiudendoli convenientemente sollevati dal fondo in una scatola del Tindal umida. In tal modo si dà tempo ad una più abbondante deposizione di microrganismi sulla faccia del vetrino.

2° Il *preparato già essiccato* (il tempo migliore risponde a 12-24 h., ma si può usarli sia subito dopo essiccati che dopo alcuni giorni) viene immerso nella *serie delle soluzioni ipotoniche* in caso che si ricerchi un protozoo, uno strongiloplasmo, ovvero elementi cellulari a delicata struttura e di cui si desideri conservare bene la fisionomia; semplicemente in acqua distillata, addizionata di una goccia di acqua ossigenata per ogni cmc., nel caso che si ricerchino spirochaeti, schizomiceti, ifomiceti, streptotricee, blastomiceti, ecc.

La *serie dei bagni ipotonici* può essere: 1° Acqua distillata + 0.6 % di Nacl; 2° Acqua distillata + 0.3 % Nacl; 3° Acqua distillata + 1 goccia H_2O_2 per ogni 10 cmc. Queste soluzioni si mettono in quantità di circa 200 cmc. in bicchieri cilindrici a fondo piano e si tengono alla temperatura del termostato a 30°-37° C. Rispondono bene anche a temperatura ambiente, ma con tempo più lungo quanto più bassa è la temperatura.

Nella *serie dei bagni ipotonici* il preparato va tenuto circa 5 minuti nella prima soluz.; 5 minuti nella seconda ed un tempo vario di 10-20 minuti nella terza, avvertendo che un maggior tempo in questo bagno nella maggioranza dei casi non danneggia, ma anzi accrèsce la detersione del campo.

I *vetrini* si possono mettere in numero di quattro in uno stesso bicchiere ed in modo che la faccia che ha il preparato guardi obliquamente in fuori ed in basso.

3° Trascorso il tempo voluto si prendono via dall'acqua distillata (se si fanno più preparati da uno stesso materiale se ne terranno alcuni per un tempo maggiore); si mettono su una base di carta bibula verticalmente appoggiati contro una parete perchè asciughino e poi si fissano o in alcool metilico, o in *ana*etere-alcool etilico, oppure alla fiamma nei casi meno delicati.

4° *Si colorano* con uno dei tanti colori di bacteriologia, si lavano sotto acqua corrente e si asciugano come per i preparati ordinarî.

Si può anche tralasciare quanto è detto al numero 3° portando il vetrino appena estratto dal bagno ipotonico su un sostegno dove resti orizzontale e con la faccia che porta il preparato in alto, poi versandovi sopra con delicatezza la soluzione colorata. Trascorso il tempo necessario, si inclina il vetrino per far cadere la soluzione colorante, si piglia con una pinza e si tuffa delicatamente in un bicchiere d'acqua distillata in modo che il colore sia asportato (ma non si imprimerà movimento alcuno) e poi si va ad appoggiare verticalmente sopra un foglio di carta da filtro, perchè asciughi all'aria. Questi preparati se hanno l'inconveniente di lasciar perdere qualche elemento bacterico sono però sempre utili per lo studio morfologico, perchè a volte mettono in evidenza elementi non ben dimostrabili nei preparati fissati, per es.: capsule.

PROCEDIMENTO TECNICO PER I PREPARATI DA TRATTARE CON LE SOLUZIONI IPOTONICHE E DA COLORARE CON UN PROCESSO DI COLORAZIONE FORTEMENTE MORDENZATO.

Per questi preparati i primi tempi sono uguali a quelli soprascritti per i preparati da sottoporre alla colorazione dei comuni colori di anilina. Si deve avere però presente che, per questi la *pulizia* dei vetrini, il giusto *distendimento* del materiale in esame (a seconda della sua ricchezza in elementi cellulari e bacterici), e la sufficiente *durata del bagno ipotonico,* hanno maggiore importanza. Al 3° tempo, invece della comune fissazione in alcool si fa la fissazione e mordenzazione col liquido Petragnani per le ciglia bacteriche. Al 4° tempo si colora con soluzione di fucsina carbolica o con altra equivalente.

Come guida può valere anche la tecnica che qui sotto riporto:

TECNICA PER LA COLORAZIONE DELLA SPIROCHAETE PALLIDA.

1° Prelevamento dell'essudato:

Con acqua sterile detergere l'ulcera. Con garza asciutta asciugare con semplice pressione.

Esercitare col pollice e l'indice della mano sinistra una leggera pressione ai margini dell'ulcera, se non fuoriesce essudato *tocchettare* leggermente col manico di un bisturi o con una bacchetta di vetro sterili.

Appena fuoriesce l'essudato si porta a contatto di esso un vetrino p. o. e poi altri, finchè c'è liquido sufficiente per lasciarne una goccia su ogni vetrino.

2° Portata così la goccia di essudato sui vetrini, se esso è venuto limpido ed incoloro, si allarga leggermente nel suo diametro e si lascia essiccare a *goccia grossa;* se invece è emorragico o comunque non limpido, si allargherà di più la goccia in proporzione all'intensità dell'opalescenza.

Il *preparato essiccato,* anche se da alcuni giorni, viene portato direttamente entro bicchieri di *acqua distillata* (addizionata di una goccia H_2O_2 per ogni 10 cmc.). In un bicchiere se ne possono mettere quattro in giro, con la faccia che porta il materiale obliquamente in fuori ed in basso. La durata di questo bagno può essere da 10-50-60 minuti: *a*) a seconda che si desideri un preparato unicamente a scopo diagnostico, oppure un preparato molto nitido anche a scopo dimostrativo; *b*) a seconda che la goccia era molto spessa o più o meno distesa; *c*) a seconda che l'essudato era più o meno limpido.

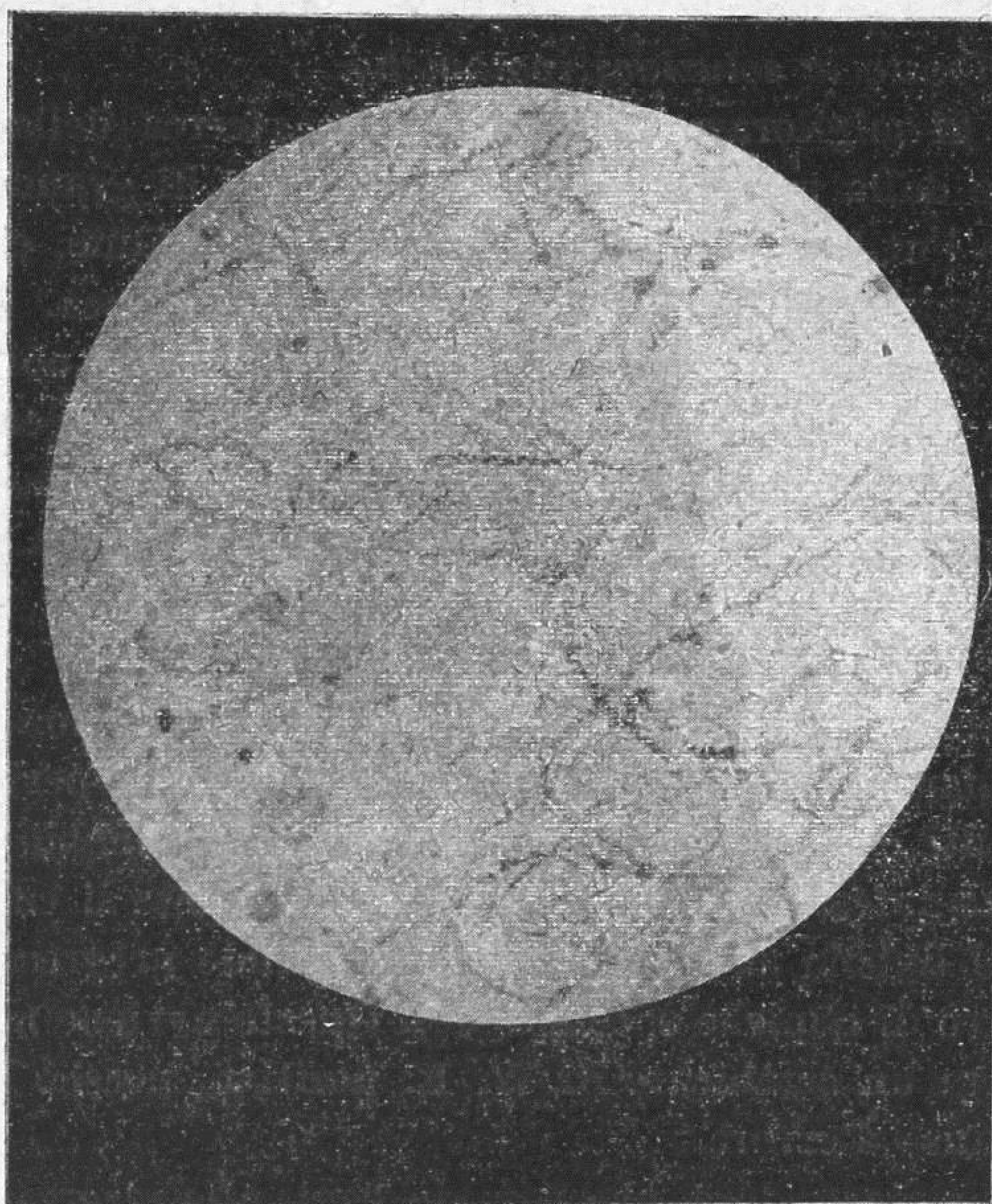
Per la pratica si può ritenere buona una media di 20-30 minuti primi.

3° Trascorso il tempo nel *bagno ipotonico,* si tirano su i vetrini, si appoggiano verticalmente su una carta bibula in modo che asciughino e poi si conservano in una scatola in attesa di colorarli quando farà comodo. Se si ha fretta di colorare, si prende direttamente dal *bagno ipotonico* un vetrino, si asciuga la sua faccia che non porta il preparato (con carta bibula), si fissa orizzontalmente con la faccia che porta il preparato in alto e vi si versa una quantità sufficiente del *liquido fissatore-mordente Petragnani,* si scalda con una fiamma moderata fino ad abbondanti vapori, si allontana un po' la fiamma e si riporta per altre due o tre volte quasi facendo determinare un principio di ebol-

lizione. Allontanata la fiamma si versa sul preparato approssimativamente ancora un'egual quantità del *liquido fissatore-mordente*, si lascia per alcuni secondi a temperatura ambiente e poi si lava il vetrino sotto un getto d'acqua corrente.

4° Si asciuga con carta bibula la sola faccia inferiore del vetrino e su quella ancora bagnata che contiene il preparato si versa della *fucsina carbolica di Ziehl* che si fa agire a caldo come per la colorazione del bacillo di Koch. Si lava abbondantemente, si asciuga e si osserva.

Dopo l'osservazione, l'olio di cedro non si può asportare con Xilolo, perchè questi discioglie anche le parti costituenti il preparato. Volendo quindi conser-



Microfotografia da un *preparato a goccia grossa* colorato col metodo Petragnani.

varlo, va messo sul campo una goccia di balsamo del Canadà e poi un vetrino c. o.

Le *spirochaeti di Schaudinn* vengono colorate intensamente in rosso fucsina con una nitidezza veramente unica. I corpi cellulari, che eventualmente vi si trovano, assumono più intensamente il colore nella parte nucleare che non in quella protoplasmatica, e quando contengono degli inclusi bacterici, questi si distinguono nettamente per la tinta più intensa che assumono. Le ombre degli eritrociti vengono leggermente tinte, ma esse non disturbano la visione delle *spirochaeti* che eventualmente si trovassero sotto o sopra di esse, perchè queste sono più intensamente colorate. Il *campo* è in molti punti e specie per

alcuni essudati, attraversato da sottili filamenti disposti a reticolo (fibrina) che assumono un colore meno intenso dei corpi bacterici e delle *spirochaeti,* anzi anche in questi punti, dove detto reticolo è più fitto, se qualche *spirochaete* vi si trova riesce sempre facile il suo riconoscimento, vuoi per la forma che spicca sempre nitida, vuoi per la maggiore intensità di colorazione. Le altre spirochaeti (associazione fuso-spirillare del Vincent) si colorano tutte con questo metodo e la loro differenza morfologica è ben sufficiente a farcele distinguere.

Considerazioni. — Ritengo che anche gli altri metodi per la colorazione della *spirochaete Schaudinn* (metodi: *Borrel* e *Burnet, Tribondeau, Laveran, Proca Vasilescu, Fontana Tribondeau, Becker, Rüppert, Giemsa, Marino,* ecc.) potranno rendere migliori risultati, e forse essere usati su *preparati a goccia grossa* (che facilitano grandemente la diagnosi) usando come *primo trattamento sul preparato essiccato le soluzioni ipotoniche.*

La necessità di migliorare la tecnica della ricerca della spirochaete pallida, specialmente dalla manifestazione primitiva, è di grande valore oggi che si va avvalorando l'utilità della cura abortiva nella sifilide, cioè in un periodo precoce della infezione in cui la prova sierologica manca. È infatti giudizio generale dei sifilografi che, la semplice anamnesi e l'esame obiettivo della lesione primitiva, non sono sempre da soli, elementi sufficienti per una diagnosi sicura. Quale altro elemento può essere più utile che la ricerca diretta della *spirochaete pallida* nell'ulcera ? e quale preparato può servire a scopo diagnostico meglio di quello a *goccia grossa e colorato ?*

Questi preparati essendo lungamente conservabili possono anche essere consegnati ai pazienti, affinchè possano ripresentarli in periodi successivi ad altri medici curanti che eventualmente mettessero in dubbio la giusta natura della diagnosticata infezione luetica. Infatti è frequente il caso in cui il sifilografo si trova nel dubbio su una diagnosi di sifilide pregressa stabilita in un piccolo centro privo di cliniche specializzate. Questo avviene molto spesso anche se il paziente porta un certificato di W. R. positiva, perchè anche questa reazione ha le sue cause d'errore.

Se dessimo maggior valore, che non sin oggi, alla ricerca della spirochaete Schaudinn nella manifestazione primitiva (ed anche secondaria), metteremmo in grado anche il più modesto medico di condotta di poter far bene e presto la diagnosi. Ogni medico infatti potrebbe allestire alcuni preparati a *goccia grossa* ed a *striscio* dall'essudato dell'ulcera sospetta e, dopo *essiccati,* inviarli per la colorazione e per l'esame diagnostico al batteriologo. Un esito negativo nella ricerca della *spirochaete pallida* da un'ulcera sospetta, non dispensa dal ripetere le prove nei giorni successivi.

Sul preparato, con esito positivo, consegnato al paziente, dovrà esservi scritto col diamante la data ed il nome. Esso costituirà il più *sicuro certificato della infezione subìta.*

Un tale metodo di accertamento, non escluderà certo le siero-diagnosi nei periodi successivi per il controllo all'andamento della cura; ma se eseguito con metodo e buona tecnica sarà un saldo appoggio per la diagnosi precoce.

Questi *preparati a goccia grossa e colorati* rispondono molto meglio anche della ricerca a *campo scuro,* perchè in questa, oltre alla necessità di diluire l'essudato e di distenderlo in sottilissimo strato, bisogna praticare l'esame immediato, che è possibile solo in un grande istituto.

LETTERATURA.

1. SCHILLING V. *Anleitung zür diagnose in dicken Bluttropfen.* Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1920.
2. DÖHLE. *Leukocyteneinsclüsse bei Scharlach.* Centralblatt f. Bakter. I, Orig., vol. LXV, p. 57, 1912.
3. AMATO A. *Su di un nuovo reperto morfologico nel sangue degli scarlattinosi.* Lo Sperimentale, 1913. — *Ulteriori ricerche sul sangue degli scarlattinosi.* Lo Sperimentale, 1921.
4. CRISTINA. *Ricerche sulla etiopatogenesi della scarlattina.* La Pediatria, anno XXIX, fasc. XXIV.
5. CASAGRANDI O. *La filtrabilità del virus vaccinico.* Stab. Tip. Giuseppe Serrelli, Cagliari. — *I Virus filtrabili vaccinico e vaioloso nella loro forma granulare.* Tip. Nazionale G Bertero & C., Roma.
6. NEGRI. Gazz. Med. Ital., n. 13, 30 marzo 1905.
7. DI VESTEA. Acc. Med. di Pisa, 28 giugno 1903. — Annali d'Igiene sperimentale, 1905.
8. REMLINGER. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1903.
9. BERTARELLI e VOLPINO. Rivista d'Igiene e Sanità pubbl., 1903-904.
10. CANTACUZÈNE. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1911. — Semaine Méd., n. 31, 1914, p. 374.
11. DA ROCHA-LIMA. *Zur Aetiologie des Fleckfiebers.* Berl. klin. Wochenschr., 1916, n. 21.
12. NOGUCHI. (*a*) *A Metod for the pure cultivation of pathogenic treponema pallidum.* Journal of experimental Medic., vol. XIV, n. 2, 1911. — (*b*) Riportato in La Riforma Medica, anno 1920, fasc. 3.
13. MINISTERO DELL'INTERNO. *Stato delle conoscenze e degli studi sull'Etiologia dell'afta epizootica.* Roma, 1921, Stab. Poligr. per l'Amministrazione della Guerra.
14. LOEFFLER e FROSCH. *Berichte der Kommission zür Erforschum der Maul und Klauenseuche.* Centralbl. f. Bakt., 1 Abt., vol. XXIII, pag. 371, 1898.
15. IWANOWSKI. *Ueber die Mosaihkrankheit der Tabakspflanze.* Centr. f. Bakt, II Abt., vol. XV, 1899.
16. BEIJERINCK. *Ueber ein contagium vivum fluidum als Ursache der Flechkenkrankheit der Tabaksblätter.* Centr. f. Bakt., II abt., vol. V, p. 27, 1899.
17. LONDINI. *I virus filtrabili.* Tesi di libera docenza. Siena, Stab. Tip. San Bernardino, 1915.
18. SALVIOLI. *La febbre quintana o violinica.* Bollet. dell'Ist. Siero-Terapico Milanese, maggio 1921, n. 1.

BURRI. *Das Tuscheverfahren als einfacher Mithel zür lösung einiger Schwieriger Aufgaben der Bakterioscopie.* Jena, Fischer, 1909.

GIEMSA. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Orig. XXXVIII, 1904, pag. 308.

MARINO. *Coloration des Protozoaires.* Ann. d. l'Inst. Pasteur, XVIII, 1904, pag. 741.

REITMANN. *Zür Färboungder Spirochaete pallida Schaudinn.* Deutsche med. Wochenschr., 1905.

BORREL e BURNET. *Procedé de diagnostic rapide des lésions syphilitiques.* Soc. de Biol., 1906, LX.

TRIBONDEAU, riportato in GUY LAROCHE. Escamen de Laboratoire. Masson et C.e, Edit., 1919.

LAVERAN riportato in GUY LAROCHE. Escamen de Laboratoire. Masson et C.e, Edit., 1919.

PROCA-VASILESCU. Compt. rend. de la Soc. de Biol., T. 58, 1905.

HOFFMANNS. D. m. W., n. 3, pag. 65. P

REICHERT. Zbl. Batkt., Abt. 1, Orig. 51, 1909, pag. 14.

FICKERT. D. m. W., 1921, n. 11, pag. 286.

BECKER. D. m. W., 1920, n. 10, pag. 259.

GEORGIEVICS. *Lehrbuch der Farbenschemie.*

RUPPERT. D. m. W., n. 36.

IV.

R. Istituto di Studi Superiori Firenze.
R. Istituto d'Igiene Sperimentale, diretto dal Prof. A. Sclavo

Anafilassi e deanafilassi per la via nasale [1]

Dott. Gianni Petragnani, aiuto.

Nel 1918 avevo iniziato lo studio sperimentale sul potere curativo e profilattico dei sieri antidifetirici usati per la via nasale.

Come animale d'esperimento in queste ricerche, avevo scelto la cavia, giacchè si riesce con opportuna tecnica ad infettarla di difterite nel faringe e si può quindi trattarla localmente con siero specifico, mediante delle istillazioni nasali.

All'inizio di tali ricerche mi accorsi però che uno dei presupposti del mio lavoro: che si potesse, cioè, colla siero-terapia locale, evitare il costituirsi dello stato anafilattico, veniva a mancare. Infatti riscontrai che anche in seguito ad una sola istillazione nasale di siero, si stabilisce uno stato di ipersensibilità anafilattica nelle cavie, come se detto siero fosse stato iniettato nelle vene, nelle cavità sierose, o sottocute.

Io, nel saggiare l'azione preventiva e curativa dei sieri per il faringe, allo scopo di essere sicuro che detta mucosa fosse ben bagnata da siero, cercai un metodo semplice e di sufficiente garanzia: un assistente afferra con la destra le orecchie della cavia, in modo che queste sieno prese fra pollice ed indice, indice e medio; la sospende e con la sinistra afferra il treno posteriore dell'animale, in modo da fissarla perpendicolarmente e col capo reclinato un po' indietro. L'operatore con la sinistra agguanta il torace dell'animale, in modo che riesca ad immobilizzare gli arti superiori ed a meglio fissare la testa, mentre con la destra eseguisce l'istillazione servendosi di una comune siringa Pravatz senza ago: l'istillazione va fatta insinuando il cono della siringa in una narice e votandola lentamente di una parte del siero, finchè dall'altra narice libera ne fuoriesce un po'; si sospende per poco l'istillazione e poi si ripete dall'altra narice sino ad istillare da mezzo centimentro cubo ad un centimetro cubo di liquido.

Si può fra l'una e l'altra istillazione cambiare inclinazione alla testa dell'animale. Volendo istillare con pressione il siero, si può premere sullo stantuffo della siringa con una certa forza, mentre col dito pollice della mano

(1) Le conclusioni sperimentali di questa nota sono state già comunicate nel marzo 1921 all'Accademia Medico-Fisica Fiorentina, però i varî esperimenti qui riportati sono stati detratti e fedelmente riprodotti da una serie più numerosa di ricerche da me intraprese sul fenomeno anafilattico e che iniziate nel dicembre 1918 sono a tutt'oggi in corso.

sinistra si occlude l'altra narice. Non è da credersi che così facendo il siero vada in trachea, perchè l'eccesso passa nella cavità buccale o va nell'esofago. Io facendo l'istillazione in cavie tracheotomizzate, non ho mai visto uscire siero dal moncone superiore della trachea, per quanta pressione esercitassi.

Meglio si riesce a fissare le cavie nella posizione voluta, se si afferra ad esse la testa con una morsa del tavolo Tatin per inoculazioni.

Dopo le prime prove fatte usando siero antidifterico, in tutti gli esperimenti di cui vengo a riferire, ho sempre istillato alle cavie del siero di sangue di pecora normale. Il salasso della pecora veniva fatto nel giorno stesso delle prove sulle cavie, sicchè ebbi sempre a fare uso di siero fresco e dello stesso animale.

1° Esperimento.

Otto cavie del peso medio di 350 grammi vengono istillate abbondantemente con siero di sangue di pecora.

Dopo 16 giorni ricevono nella v. giugulare cmc. 0.35 siero-pecora: muoiono tutte in capo a 2-5 minuti primi con forte *choc* anafilattico.

Risulta dunque chiaramente che, basta una sola istillazione di siero nel naso, per anafilattizzare le cavie, come se si iniettasse quel siero entro i tessuti, nelle vene, o nelle sierose.

Dopo un tale risultato, due domande mi sorsero naturali: 1ª A *preparare* questo stato anafilattico postumo ad istillazione di siero per il naso, si può escludere che prenda parte anche l'apparato digerente (giacchè spesso le cavie deglutiscono una parte del siero)? 2ª Fino a quale tratto della via respiratoria è necessario che arrivi il siero istillato perchè si stabilisca uno stato di ipersensibilizzazione anafilattica?

Che la preparazione anafilattica che si riscontra nelle cavie dopo l'istillazione nasale non possa attribuirsi ad un assorbimento per la via digerente è detto da numerosi esperimenti, che dimostrano l'incapacità della via digerente a *preparare* con poca dose di siero uno stato anafilattico (Ehrlich, Salge, Celler, Hamburger, Federici, Besredka, Bauer, Pfeiffer). Per realizzare sperimentalmente *l'anafilassi alimentare* è necessario un trattamento preparatorio molto intenso e protratto, e quel che più conta la sostanza ingerita non deve essere un alimento normale per l'animale (sembra anche che sia necessario stabilire prima una lesione della mucosa intestinale) (Rosenau e Anderson, Micheli, Lesné e Dreyfus, Bôrnstein Richet, Laroche St. Girons, Bassoxitz, Ganghofner, Langer, List, Billard, Pesci). Nel caso delle cavie sottoposte alle istillazioni di siero, certo la quantità ingerita è veramente irrisoria rispetto a quella che altri sperimentatori somministrano avendone esito molto incerto. Trattandosi però anche pel caso delle istillazioni di siero nella cavità nasale delle cavie, di una sostanza proteica animale che non rientra negli alimenti usuali delle cavie, ricorsi ai seguenti sperimenti, perchè, mentre avrei potuto riconfermare: che per la *preparazione anafilattica* attraverso la via nasale è estraneo l'apparato digerente; d'altro lato avrei anche dimostrato: che di tutta la via respira-

toria, solo la mucosa nasale, e forse parte del faringe alto, prendono parte alla *preparazione anafilattica* delle cavie istillate di siero per il naso.

Io avevo constatato, operando su cavie tracheotomizzate ed intubate, che non si riscontra mai il passaggio del siero nella trachea, per quanta pressione si imprima al siero istillato pel naso. Tale prova però non escludeva che se anche il laringe di un animale tracheotomizzato ed intubato risulta completamente impervio per un liquido istillato dal naso, nelle cavie non tracheotomizzate si possa avere il passaggio di un po' di siero nella trachea durante l'atto inspiratorio.

2° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300-350 gr. vengono instillate di una goccia di siero-pecora in ogni narice (totale: 2 goccie di siero per ogni cavia).

Dopo 16 giorni ricevono un'iniezione nella v. giugulare di cmc. 0.35 siero-pecora: hanno tutte *choc* anafilattico con prurito nasale, polipnea, rumori bronchiali, paresi transitorie. Sopravvivono.

Dopo altri 25 giorni ricevono cmc. 0.35 nella v. giugulare: muoiono con *choc* anafilattico acutissimo.

3° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate per due giorni di seguito di una goccia di siero-pecora per ogni narice (totale: 4 gocce per ogni cavia).

Dopo 16 giorni ricevono una iniezione nella v. giugulare di cmc. 0.35 siero-pecora: Quattro di esse muoiono in 2-5 minuti primi con quadro acutissimo di *choc* anafilattico; *una* ha fortissimo *choc* con fatti paretici transitori da cui si rimette dopo qualche ora.

4° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300-350 gr. vengono istillate per tre giorni consecutivi di una goccia di siero-pecora per ogni narice (totale 6 goccie per ogni cavia).

Dopo 16 giorni ricevono una iniezione nella v. giugulare di cmc. 0.35 siero-pecora: tutte muoiono in 2-5 minuti primi con quadro acutissimo di *choc* anafilattico.

Da questi esperimenti viene esaurientemente dimostrato che nella *preparazione* dello stato anafilattico attraverso la mucosa nasale, non piglia parte alcuna la via digerente, perchè, date le piccole dosi di siero istillate, nessuna traccia di questo può essere arrivata più in là del faringe alto. Per questa stessa ragione è anche da credere che, della via respiratoria, solo la cavità nasale e forse faringea hanno importanza nel determinarsi di questo stato anafilattico postumo ad istillazione di siero attraverso il naso.

Dagli esperimenti 2, 3 e 4 risulta che bastano piccole dosi di siero per *sensibilizzare* nettamente le cavie attraverso la via nasale; mi sembrò però inte-

ressante poter giudicare il grado di sensibilità della mucosa nasale delle cavie alle istillazioni di siero in diluizioni.

5° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate di mezzo cmc. siero pecora diluito al mezzo con soluzione fisiologica.

Dopo venti giorni ricevono nella v. giugulare cmc. 0.35 siero-pecora normale nelle vene: muoiono in pochi minuti con fortissimo *choc* anafilattico.

6° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 350 gr. vengono istillate con un cmc. di una soluzione siero-pecora all' 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Dopo 20 giorni ricevono: *due* cavie un cmc. di siero-pecora nelle vene: non hanno disturbi di sorta; *tre* cavie 2 cmc. nelle vene: non hanno disturbi.

7° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 350 gr. vengono istillate per due giorni di seguito con un cmc. di una soluzione di siero-pecora all' 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Dopo venti giorni dall'ultima istillazione ricevono nelle vene *due* cavie un cmc. di siero-pecora ed hanno poco di notevole; *tre* cavie ricevono due cmc. siero-pecora nelle vene ed hanno prurito nasale, polipnea, perdita di urine e di feci. Si rimettono dopo qualche ora.

8° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate per quattro giorni di seguito di un cmc. siero-pecora l' 1/50 in soluz. fis. NaCl.

Dopo 20 giorni dall'ultima istillazione ricevono nella v. giugulare: *due* cavie un cmc. siero-pecora e muoiono in due minuti con quadro acutissimo di *choc* anafilattico. Le altre *tre* ricevono nella v. giugulare cmc. 0.35 siero-pecora e muoiono con quadro acutissimo in 2-4 minuti.

Risulta dunque che *anche istillando diluizioni di siero, si prepara lo stato di ipersensibilità anafilattica* con una sola istillazione se la diluizione non è stata forte, con istillazioni ripetute se la diluizione è stata considerevole. Sicchè si può ammettere che pure essendovi una dose minima necessaria di antigene per la *preparazione* dello stato anafilattico, questa quantità minima può essere però istillata anche a dosi frazionate, ottenendone sempre la *sensibilizzazione anafilattica* delle cavie.

Mi sembrò interessante ricercare se il periodo di tempo, intercorrente fra le diverse istillazioni di siero diluito, potesse avere una qualche influenza.

9° Esperimento.

Quattro cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate di un cmc. siero-pecora 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Tale istillazione viene ripetuta per altre tre volte con intervallo di tre giorni l'una dall'altra.

Dopo 20 giorni dall'ultima istillazione ricevono nella v. giugulare: *Una* cavia un cmc. siero-pecora e muore in due minuti con *choc* anafilattico acutissimo. *Una,* cmc. 0.35 e muore ugualmente col quadro anafilattico gravissimo in capo a qualche minuto: *Una,* cmc. 0.20 e muore in qualche minuto. *Una,* cmc. 0.10 e muore in 6-10 minuti.

Risulta dunque che lasciando intercorrere un intervallo di tre giorni fra le varie istillazioni di diluizione del siero, si ha ugualmente la *preparazione* di uno stato anafilattico di sensibilità non inferiore a quella che si ottiene istillando le stesse dosi a giorni consecutivi. Questa sensibilità non è inferiore nemmeno a quella che si ottiene con una sola istillazione di siero normale (non diluito).

10° Esperimento.

Quattro cavie del peso medio di 350 gr. vengono istillate di un cmc. siero-pecora 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Tale istillazione viene ripetuta per altre tre volte con intervallo di sei giorni l'una dall'altra.

Dopo venti giorni dall'ultima istillazione ricevono nella v. giugulare: *Una,* cmc. 0.35 siero-pecora ed ha polipnea, prurito nasale, perdita di feci ed urina. Sopravvive. *Una,* un cmc. siero-pecora e muore in pochi minuti con *choc* anafilattico acutissimo. *Una,* un cmc. ed ha fortissimo *choc* con paresi transitoria da cui si rimette in capo a qualche ora. *Una,* due cmc. e muore con forte *choc* anafilattico dopo pochi minuti.

Le *due* cavie sopravvissute, dopo altri venti giorni ricevono nella v. giugulare una dose di siero rispettivamente uguale a quella della iniezione antecedente (una, cmc. 0.35; una, 1 cmc.) e muoiono in capo a pochi minuti per fortissimo *choc* anafilattico.

11° Esperimento.

Quattro cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate di un cmc. siero-pecora 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Tale istillazione viene ripetuta per altre tre volte con intervallo di dieci giorni l'una dall'altra.

Dopo venti giorni dall'ultima istillazione ricevono nella v. giugulare: *Una* cavia, due cmc. siero-pecora e muore in 5-10 minuti primi con *choc* anafilattico acutissimo. *Una,* cmc. 0.35 ed ha leggero *choc* anafilattico da cui si rimette dopo qualche ora. *Una,* 1 cmc. ed ha forte *choc,* con fatti di paresi e grave polipnea da cui si rimette dopo due-tre ore. *Una,* 1 cmc. ed ha leggerissimo *choc,* con semplice prurito nasale e moderata polipnea.

Queste *tre* cavie sopravvissute, dopo altri venti giorni ricevono nella v. giugulare una dose di siero rispettivamente uguale a quella della iniezione antecedente (una, cmc. 0.35: una cmc. 1; una, cmc. 1). Quella che riceve

cmc. 0.35 ha *choc* abbastanza grave ma non mortale, mentre le altre *due* che ricevono un cmc. muoiono con *choc* anafilattico acutissimo.

12° ESPERIMENTO.

Quattro cavie del peso medio di 300 gr. vengono istillate di un cmc. siero-pecora 1/50 in soluz. fisiol. NaCl.

Tale istillazione viene ripetuta per altre tre volte con intervallo di 15 giorni l'una dall'altra.

Dopo 20 giorni dall'ultima istillazione, ricevono nella vena giugulare: *una,* cmc. 2 siero-pecora e presenta prurito nasale ed un certo grado di polipnea. *Una,* cmc. 1 ed ha lievissimo grado di polipnea. Le altre *due* ricevono cmc. 0.35 e non presentano nulla di rimarchevole.

Queste *due* ultime cavie dopo altri 20 giorni ricevono una iniezione nella v. giugulare di cmc. 0.40 siero-pecora e non hanno disturbi apprezzabili. Dopo altri 30 giorni ricevono ancora una iniezione nella v. giugulare di cmc. 0.40 siero-pecora e non hanno disturbi. Dopo altri 50 giorni ricevono cmc. 0.50 nella v. giugulare e non hanno disturbi.

Da questi esperimenti risulta dunque che se la distanza di tempo fra le quattro istillazioni di diluizione di siero, necessarie a sensibilizzare le cavie, è superiore a 3-6 giorni, diminuisce sempre più il grado di ipersensibilità anafilattica che si può *preparare* per tale via nelle cavie, sino al punto che, quando quel periodo di tempo intercorrente fra l'una e l'altra istillazione è di 15 giorni (periodo di tempo sufficiente nelle cavie a *preparare* uno stato anafilattico in seguito ad una sola istillazione di una dose conveniente di antigene), non si ottiene più la sensibilizzazione anafilattica delle cavie.

Questa mancata sensibilizzazione nelle cavie istillate ripetutamente con dosi insufficienti di antigene e con un periodo di tempo, intercorrente fra l'una e l'altra istillazione, che è pressochè uguale a quello che deve intercedere di solito tra la *iniezione preparante* e quella *scatenante,* risulta a mio parere ovvia, perchè viene a mancare la possibilità del sommarsi delle varie *dosi insufficienti* di antigene e quindi la possibilità di raggiungere la *dose minima preparante.* Infatti la cavia dopo quindici giorni dalla prima istillazione di una dose insufficiente di antigene, si troverà in uno *stato di sensibilizzazione* rispondente per elevatezza alla dose di antigene, e quindi *incompleto,* ma quando noi istilleremo l'altra *dose insufficiente,* questa non potrà accrescere la *preparazione* della piccola sensibilità anafilattica già esistente, ma servirà da *scatenante* di questo lieve stato di sensibilizzazione. Quando il periodo di tempo intercorrente fra l'una e l'altra istillazione è invece di pochi giorni, le varie dosi di antigene concorrono tutte a continuare una *preparazione della sensibilizzazione anafilattica in formazione progressiva* perchè arrivano in loco quando mancano ancora gli eventuali *recettori* neutralizzanti e scatenanti e quindi si sommano allo *stimolo preparante* delle piccole dosi di antigene precedentemente istillate, sino a raggiungersi una forte sensibilizzazione eguale e forse maggiore di quella che otterremmo con una unica istillazione o iniezione di *dose sufficiente* di antigene.

Se una giustificazione sufficientemente razionale possiamo trovare a questo fatto della mancata sensibilizzazione, meno chiaro ci riesce però di interpretare il perchè di quello *stato protettivo* contro il *prepararsi* dello stato anafilattico da cui sembrano dotate le cavie istillate per quattro volte, di quindici in quindici giorni, con *dosi insufficienti* di antigene.

Per molte prove da me personalmente fatte e per quanto risulta dai protocolli di altri sperimentatori, risulta che se si iniettano nelle vene delle cavie normali del peso di 300-400 grammi quantità di siero pari a cmc. 0.30 - 0.40 e dopo quindici o più giorni si inietta di nuovo la stessa dose dello stesso siero nelle vene, queste cavie soccombono sempre per *choc* anafilattico acutissimo.

Nelle cavie di questo esperimento invece abbiamo visto che un tal fatto manca, sicchè è da riconoscersi un certo grado di *protezione*.

Per far luce su questo punto ho già svolta una lunga serie di faticose ricerche, su cui riferirò in altra prossima nota essendo mio intento di esporre nella presente solo quanto si riferisce alla via nasale.

Dimostrata così sufficientemente la possibilità di ottenere uno stato anafilattico nelle cavie sottoposte ad istillazioni di siero normale o anche diluito, mi sembrò necessario indagare se questo stato anafilattico mantenesse quei limiti di specificità che si riscontra nelle cavie *preparate* per la via sottocutanea, endovenosa o endosierosa.

13° Esperimento.

Cinque cavie del peso medio di 300 grammi vengono istillate di mezzo cmc. siero-pecora.

Dopo venti giorni ricevono nella v. giugulare:

Una, 1/2 cmc. siero-pecora e muore in due minuti primi con quadro anafilattico acutissimo.

Una, 1/2 cmc. siero di asino e non ha disturbi.

Una, 1/2 cmc. siero di cavallo e non ha disturbi.

Una, 1/2 cmc. siero di coniglio e non ha disturbi.

Una, 1/2 cmc. albume d'uovo diluito ad 1/3 in soluz. fisiol. NaCl e non ha disturbi.

È dunque evidente che la *specificità* del quadro anafilattico delle cavie si mantiene netta anche con la *preparazione* per la via nasale.

Qual'è il tempo minimo necessario perchè si stabilisca nella cavia lo stato anafilattico dopo una sola istillazione nasale di siero?

14° Esperimento.

Otto cavie del peso medio di 300 grammi vengono istillate di 1 cmc. siero pecora per il naso.

Dopo otto giorni: *Una,* riceve nelle vene cmc. 0.35 di siero-pecora. *Una,* cmc. 1 siero-pecora. Non hanno disturbi di sorta.

Dopo dieci giorni: *Una*, riceve nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora e non ha disturbi: *Una*, riceve cmc. 1 ed ha lieve prurito nasale e leggera polipnea.

Dopo dodici giorni: *Una*, riceve nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora ed ha prurito nasale, polipnea. *Una*, riceve cmc. 1 siero-pecora ed ha prurito nasale, polipnea con rumori bronchiali, paresi transitoria del treno posteriore con perdita di feci ed urine.

Dopo 14 giorni: *Una*, riceve nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora e muore in pochi minuti primi con quadro anafilattico acutissimo. *Una*, riceve cmc. 0.25 siero-pecora nelle vene ed ha prurito, polipnea, paresi e muore in capo ad una mezz'ora.

Si può dunque affermare che lo stato anafilattico che si stabilisce nella cavia dopo una sola istillazione nasale di siero è manifesto già al decimo giorno, ma diventa netto solo alla fine della seconda settimana dopo l'*istillazione*.

Stabilito così il tempo minimo necessario perchè la cavia sia *preparata* anafilatticamente in seguito ad una sola istillazione di siero, mi sembrò necessario ricercare quale fosse la durata dello stato di ipersensibilità anafilattica, stabilitasi nelle cavie in seguito ad una sola istillazione nasale di siero.

15° Esperimento.

Dodici cavie del peso medio di circa 300 grammi vengono istillate di cmc. 1 siero-pecora.

Dopo un mese: *Una*, riceve nelle vene cmc. 0.30 di siero-pecora e muore in due minuti primi per *choc* anafilattico acutissimo. Una, riceve nelle vene cmc. 0.15 di siero-pecora e muore anche in due minuti primi con *choc* anafilattico acutissimo.

Dopo due mesi ripeto su *due* altre cavie lo stesso esperimento che mi dà risultato uguale.

Dopo tre mesi ripeto su *due* altre cavie lo stesso esperimento con risultato press'a poco uguale (la cavia iniettata nella vena giugulare di cmc. 0.15 siero-pecora morì in capo a quattro ore).

Dopo quattro mesi *una* cavia riceve cmc. 0.30 nella v. giugulare siero-pecora e muore in due-tre minuti primi. *Tre* cavie ricevono cmc. 0.15 nella v. giugulare ed *una* sola muore, le altre hanno un forte di *choc* da cui si rimettono in capo a qualche ora.

(*Due* cavie morirono per cause accidentali prima della iniezione *scatenante*).

Si è dunque autorizzati ad ammettere: *a*) che la sensibilizzazione delle cavie per la via nasale è spiccatissima; *b*) che la *dose minima mortale scatenante* spesso è rappresentata da una quantità piccolissima di siero (alle mie ricerche queste dosi risultano più piccole ancora di quelle mortali per le cavie *preparate* con una sola iniezione sottocutanea; *c*) che la ipersensibilità anafilattica che si stabilisce ha uno spiccato carattere di persistenza.

Assicuratomi così che la istillazione di siero per la via nasale crea costantemente uno stato anafilattico nelle cavie, volli ricercare l'effetto che può pro-

durre l'istillazione nasale di siero in cavie già sensibilizzate a quel siero per una qualunque via.

Per ragioni di chiarezza non starò qui a riferire cronistoricamente i vari esperimenti da me fatti per delucidare un tal punto. Analizzando attentamente i primi risultati, che molto spesso sembravano contradittori, mi accorsi della grande importanza che aveva l'età della cavia sull'esito di questa *istillazione scatenante*.

Gli esperimenti quindi che qui sotto io riporto molto spesso non esprimono che l'esito ultimo di vari tentativi.

16° Esperimento.

Otto caviettine del peso vario da 95 a 125 grammi e dell'età da 6 a 8 giorni, ricevono: *Quattro* una istillazione di 1/2 cmc. siero-pecora. *Due* una iniezione sottocutanea 1/100 cmc. siero-pecora. *Due* una iniezione di 0.20 cmc. siero-pecora nel cuore.

Dopo 16 giorni istillo ognuna con circa cmc. 1 siero-pecora (avendo cura di ben inclinare la testa della cavietta all'indietro, di fare l'istillazione frazionatamente nell'una e nell'altra narice e di imprimere una certa pressione all'ultima porzione di siero da istillare). Dopo l'istillazione, che è bene duri un mezzo minuto o un minuto, mantengo l'animale ancora per qualche secondo in posizione supina e poi lo libero: espira violentemente come per ricacciare il siero rimasto nella cavità, ma il ritmo respiratorio è normale e la via si dimostra ben pervia, sì da escludere sicuramente ogni fatto di asfissia per permanenza di liquido. Dopo un po' esse presentano prurito nasale, qualche sussulto, rumore bronchiale, perdita di feci ed urine, qualche grido, irrigidimento dei muscoli e sussulti più forti (quasi dei salti sulle quattro gambe), caduta a terra, sgambettio, atti respiratorî sempre più superficiali. La morte sopraggiunge in un periodo di tempo di pochi minuti primi dall'*istillazione scatenante*.

Alla necroscopia di queste caviettine nulla macroscopicamente rilevabile; solo in una di esse, che maggiormente aveva resistito, era apprezzabile una certa congestione dei polmoni, che nelle altre cinque erano invece pallidissimi. Questo fatto ci dice come i focolai emorragici e l'eosinofilia polmonare descritti come segni caratteristici nello *choc* anafilattico non siano che una *conseguenza* dell'alterata funzione respiratoria, per bronchiospasmo che si determina durante lo *choc*. Quando questo è gravissimo e la morte subentra in pochi minuti mancano i focolai emorragici e l'eosinofilia dei polmoni, perchè è mancato il tempo necessario al determinarsi di una tale alterazione anatomo-patologica.

17° Esperimento.

Quattro caviettine nate da otto a dodici giorni e del peso di 100-130 gr., ricevono: *Due*, un centesimo siero-pecora nel sottocutaneo. *Due*, invece vengono istillate nel naso di mezzo cmc. siero-pecora.

Dopo sedici giorni vengono tutte istillate di cmc. 1 siero-pecora per il naso e muoiono dopo pochi minuti in preda a *choc* anafilattico acutissimo.

18° Esperimento.

Cinque caviettine nate da 14-20 giorni ricevono: *Due,* una iniezione sottocutanea di cmc. 1/100 siero-pecora. *Tre,* vengono istillati con cmc. 0.75 siero-pecora.

Dopo 16 giorni ricevono tutte una istillazione accuratamente fatta di circa cmc. 1 siero-pecora per il naso. Tutte presentano un quadro grave di *choc* anafilattico, in seguito al quale *tre* muoiono dopo dieci-venti minuti: *due* invece presentano: prurito nasale, rumori bronchiali, polipnea, perdita di feci ed urine, paralisi transitorie, lieve ipotermia. Dopo una mezzo'ora dall'accesso, ad *una,* mentre continuava la polipnea, fu recisa la carotide: il sangue era molto scuro, il coagulo si formò con un po' di ritardo rispetto ad un controllo preso da cavia di uguale età, ma normale, il siero si dimostrò molto meno ricco in *complemento* del sangue controllo (sistema emolitico). Il numero dei globuli rossi era intorno agli otto milioni per mmc., i globuli bianchi notevolmente diminuiti: cinquemila e ottocento per mmc. La seconda cavietta sopravvissuta fu dissanguata dopo un'ora ed i reperti furono simili al precedente. Alla necroscopia di notevole si trovò solo alcuni focolai di piccole emorragie nei polmoni, che erano più rossi del normale.

19° Esperimento.

Sei cavie del peso medio di 350 grammi vengono sensibilizzate: *Tre* con iniezione sottocutanea di cmc. 1/100 siero-pecora. *Tre* con istillazione nasale di circa cmc. 0.50 siero-pecora.

Dopo sedici giorni una sensibilizzata per la via sottocutanea ed una sensibilizzata per la via nasale, ricevono nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora: muoiono in pochi minuti con *choc* anafilattico gravissimo. Alle altre *quattro* cavie istillo cmc. 1 di siero-pecora per il naso: sono prese tutte da prurito nasale, polipnea, e perdita di feci ed urine, pelo irsuto. Si rimettono dopo qualche ora. La temperatura rettale durante lo *choc* si mantiene quasi normale. L'esame del sangue dimostrò diminuzione del complemento e un leggero grado di ipoleucocitosi.

20° Esperimento.

Sei cavie del peso medio di 400-450 grammi sono sensibilizzate: *Tre* per la via sottocutanea e *tre* per quella nasale.

Dopo venti giorni ad *una* sensibilizzata sotto cute e ad *una* per il naso, inietto nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora: muoiono in tre-quattro minuti con quadro acutissimo di *choc* anafilattico.

Alle altre *quattro* cavie istillo accuratamente cmc. 1 di siero-pecora per il naso: mostrano solo un modico prurito nasale e polipnea. Non fu apprezzabile alcuna ipotermia, nè ipoleucocitosi. Il complemento saggiato sul sistema emolitico si mostrò normale.

Se ne può concludere che *l'intensità dello choc anafilattico che si può scatenare con una istillazione nasale di siero, è inversamene proporzionale all'età della cavia.*

Infatti lo *choc* anafilattico, scatenato per la via nasale, è mortale per le cavie giovani di un peso inferiore ai 200 grammi, mentre si presenta in forma mite nelle cavie di maggiore età e peso corporeo. È anche da notare che per avere sempre uno *choc* mortale nelle caviette, questa *istillazione nasale scatenante* va fatta con cura ed esercitando una discreta pressione sullo stantuffo della siringa, e ciò allo scopo di garantire il contatto del siero con ogni parte della mucosa nasale. Io, del resto, ho istillato con maggior violenza molte caviette non preparate anafilatticamente per quel siero e non ha mai riscontrato alcun disturbo che potesse simulare uno *choc* anafilattico. Durante l'istillazione la testa della cavietta presa dal morso del tavolo Tatin sia mantenuta reclinata indietro e l'istillazione venga fatta frazionatamente nell'una e nell'altra narice.

Potendosi però anche pensare che l'età della cavia abbia importanza oltre che sull'effetto della *istillazione nasale scatenante,* anche sul trattamento *preparante* (nel senso che le cavie potrebbero sensibilizzarsi tanto più fortemente, quanto più giovani sono all'epoca della *preparazione*), e sapendosi che la dose scatenante di siero, necessaria per determinare uno *choc* mortale, è inversamente proporzionale al grado di ipersensibilità anafilattica acquisito dall'animale dopo il primo trattamento *preparante,* volli indagare se la quantità di siero utilizzabile per la via nasale, che è sempre una *piccola dose,* potesse essere sufficiente a scatenare uno *choc* anafilattico mortale in animali eventualmente molto fortemente ipersensibilizzati.

21° Esperimento.

Sei caviettini nati entro la settimana del peso vario da 70-90 grammi, vengono istillati di mezzo cmc. siero-pecora per il naso.

Dopo 14 giorni: *una* riceve una nuova istillazione di 1/2 cmc. siero-pecora e muore in tre minuti.

Dopo venti giorni *una* riceve una nuova istillazione di 1/2 cmc. siero-pecora e muore in pochi minuti.

Dopo 30 giorni *una* riceve una nuova istillazione di 1/2 cmc. siero-pecora ed ha fortissimo *choc* con prurito nasale, polipnea, da cui si rimette dopo qualche ora. *Una* riceve una nuova istillazione di 1/2 cmc. e muore in capo a 15 minuti con fortissimo *choc* anafilattico.

Dopo 40 giorni *una* riceve una nuova istillazione di 1/2 cmc. siero-pecora ed ha fortissimo *choc* da cui si rimette. *Una* viene iniettata nella vena giugulare di cmc. 0.15 siero-pecora e muore in 2 minuti con fortissimo *choc* anafilattico.

Si deve dunque ammettere che *anche sensibilizzando le caviette nei primissimi giorni della loro vita, l'istillazione scatenante dà esito mortale solo se viene fatta entro i primi 30-40 giorni di vita dell'animale,* trascorsi i quali pur

perdurando in essi una spiccata ipersensibilità (già dimostrata col mio esperimento n. 15, è qui riconfermata dal fatto che è sempre determinabile uno *choc* acutissimo mortale per mezzo dell'iniezione endovenosa di antigene) si fa sempre meno grave e non mortale quello determinabile con *l'istillazione nasale.*

Dimostrata la possibilità di fare insorgere uno *choc* anafilattico mortale, dopo appena pochi minuti (4-5 minuti) da una istillazione nasale di siero specifico per quello stato di ipersensibilità, noi troviamo nuovi elemeni per far luce sul fenomeno anafilattico. Infatti cadono a rigor di logica le non poche teorie che tentarono di spiegare lo *choc* anafilattico, come dovuto massimamente a reazioni umorali.

Non si può ritenere che in 5-6 minuti, attraverso la mucosa nasale passi nel torrente sanguigno una quantità di siero sufficiente a far insorgree uno *choc* mortale, inteso come conseguenza di reazioni tossiche generali.

Io ho diligentemente fatto dei preparati anatomici delle cavità nasali delle cavie giovani, e son rimasto impressionato dal forte sviluppo dei nervi olfattivi in questi animali. Data la speciale terminazione delle fibre sensitive di questi nervi nelle *cellule olfattive* che sono superficiali nella cavità della mucosa nasale, non mi sembrerebbe infondato pensare ad uno speciale ruolo giocato da queste vie nervose. Una tale idea del resto troverebbe appoggio in quanto altri (Besredka, Kopoczewski, ecc) ritengono per interpretare il fenomeno anafilattico.

A questo punto una obiezione mi sorse naturale: non potrebbe anche darsi che la morte delle caviette in seguito alla *istillazione scatenante,* più che essere conseguenza di un vero *choc* anafilattico generale, lo sia semplicemente d'una *anafilassi locale?*

La seconda istillazione di siero potrebbe determinare un rapido edema della mucosa nasale, faringea e forse anche della glottide, essendo l'infiltrazione edematosa appunto un carattere dell'anafilassi locale, e la morte, conseguenza di semplice asfissia. (La sintomatologia *obiettiva* delle cavie più o meno violentemente asfissiate, è molto simile a quella delle cavie che muoiono per *choc* acutissimo).

Pensai allora di ricorrere alla tracheotomia ed intubazione preventiva delle caviette già *preparate* e da sottoporre alla prova della *istillazione scatenante.* Un tale provvedimento veramente non è indifferente per l'esito dello *choc* anafilattico, perchè esclude la glottide, che è la prima parte respiratoria a risentire lo *spasmo accessuale* e che nei casi leggeri è anzi la determinante della morte. Infatti, come riferirò con maggior dettaglio in altra nota, in molti casi di *anafilassi ereditaria* non molto grave, ma che porterebbe a morte la cavietta se iniettata in circolo o instillata nel naso di siero verso cui è ipersensibile, basta la tracheotomia ed intubazione, preventiva alla istillazione o iniezione endovenosa per evitare la morte della bestiola.

Ad ogni modo feci il seguente esperimento, perchè in pari tempo mi avrebbe anche consentito di *misurare* la gravità dello *choc* che si può determinare per la via nasale.

22° ESPERIMENTO.

Sei caviette nate da circa una settimana e di peso vario da 100-120 grammi, vengono istillate nel naso ognuna di cmc. 0.50 siero-pecora.

Dopo 16 giorni ne istillo *una* con mezzo cmc. siero-pecora nel naso: dopo alcuni minuti muore come le caviette dell'esperimento n. 16.

Opero le altre *cinque* di tracheotomia e pratico l'intubazione. *Una* per *una* le istillo nel naso con molta cura ed esercitando una certa pressione, di circa un cmc. siero-pecora (non noto passaggio di siero nella trachea). *Tre* muoiono come la cavietta controllo. *Due* hanno prurito nasale, sussulti, contrazioni toniche muscolari, polipnea, paralisi transitoria del treno posteriore. Pian piano si rimettono.

Se ne può dunque concludere che lo *choc* anafilattico mortale che si *scatena* nelle caviette già *sensibili* con una istillazione nasale di antigene *non è conseguenza di una reazione anafilattica locale,* ma è conseguenza di fatti generali eventualmente causati da disquilibri dei centri nervosi.

DEANAFILASSI.

Una volta dimostrato che per la via nasale si può specificamente anafilattizzare la cavia di qualsiasi età e che si può anche *scatenare* nella cavia già sensibilizzata lo *choc* anafilattico, era pur ovvio pensare che per una tale via si potesse creare uno stato deanafilassi in cavie già sensibilizzate.

23° ESPERIMENTO.

Quattro caviettine nate nel periodo di una settimana e del peso medio di 70-100 grammi, vengono sensibilizzate *tre* con cmc. 0.01 siero-pecora iniettato sotto cute nell'addome e *tre* con una istillazione di mezzo cmc. siero-pecora per il naso.

Dopo 16 giorni: *una* sensibilizzata sotto cute ed *una* per la via del naso, ricevono una istillazione di mezzo cmc. siero-pecora: muoiono in pochi minuti.

Le altre *due* ricevono un'istillazione di siero diluito ad 1/100 con soluzione fisiologica: hanno prurito nasale, sussulti, polipnea. Dopo un'ora pratico una altra istillazione di diluizione di siero con soluzione fisiologica ad 1/50: prurito nasale, sussulti, polipnea. Dopo due ore una nuova istillazione di siero diluito ad 1/3 con soluzione fisiologica: modica polipnea. Dopo due ore pratico una istillazione con siero normale di pecora (siero non diluito): modica polipnea. Dopo un'ora inietto nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora: hanno lieve polipnea e sopravvivono.

24° ESPERIMENTO.

Sei caviettine nate da circa 25 giorni e di peso medio di circa 150 grammi, vengono sensibilizzate: *tre* con istillazione nasale di siero-pecora e *tre* con iniezione sottocutanea di cmc. 0.01 siero-pecora.

Dopo 16 giorni *una* sensibilizzata sotto cute ed *una* per la via del naso

ricevono nella vena giugulare cmc. 0.20 siero-pecora e muoiono in pochi minuti con gravissimo *choc* anafilattico.

Altre *quattro* vengono istillate di cmc. 1/2 siero-pecora per il naso: hanno forte *choc* con prurito nasale, sussulti, paresi transitoria, perdita di feci ed urine, polipnea. Dopo due ore, mentre sono ancora disponoici, *due* ricevono nelle vene cmc. 0.35 siero-pecora ed hanno fortissimo *choc* che le porta a morte in capo a 4-5 minuti.

Dopo venti ore le ultime *due* ricevono una nuova istillazione di siero-pecora per il naso: ed hanno polipnea leggera. Dopo altre quattro ore le inietto nella vena giugulare di cmc. 1 siero-pecora e non presentano disturbi apprezzabili.

25° Esperimento.

Quattordici cavie del peso medio di 300-320 grammi vengono sensibilizzate *sette* con iniezione sottocutanea di cmc. 1/50 siero-pecora e *sette* con istillazione di circa cmc. 1 siero-pecora per il naso.

Dopo 16 giorni: *una* sensibilizzata sottocute ed *una* sensibilizzata per il naso, vengono iniettate nelle vene di cmc. 0.30 siero-pecora: muoiono in pochi minuti con gravissimo *choc* anafilattico.

Le altre *dodici* ricevono una istillazione di cmc. 1 siero-pecora e presentano *choc* anafilattico abbastanza grave (in *due* si hanno accessi conculsivi con paresi transitoria).

Dopo due ore: *una*, già sensibilizzata per il naso, ed *una* per il sottocute, ricevettero cmc. 0.40 siero-pecora nella vena giugulare e morirono con fortissimo *choc* in pochi minuti.

Dopo altre 24 ore: *due* ricevettero nella vena giugulare la stessa iniezione di siero e morirono in pochi minuti presentando un gravissimo *choc* anafilattico.

Istillo nuovamente cmc. 1 di siero ad ognuna delle cavie rimaste: presentano prurito nasale e polipnea. Trascorse altre 24 ore da questa seconda istillazione (48 ore dalla prima istillazione) inietto a due cavie cmc. 0.40 di siero-pecora dalla vena giugulare: muoiono in pochi minuti per gravissimo *choc* anafilattico.

Istillo per la terza volta le cavie rimanenti con cmc. 1 siero-pecora nel naso e dopo altre 24 ore (72 dalla prima istillazione) inietto a *due* cmc. 0.40 siero-pecora nella v. giugulare: muoiono dopo una mezz'ora avendo presentato un quadro anafilattico non acutissimo, ma certo molto grave.

Istillo per la quarta volta le cavie rimanenti e dopo altre 24 ore (92 dalla prima istillazione) inietto a *due* nella v. giugulare cmc. 0.40 siero-pecora: hanno forte *choc* con fatti paretici, ecc., ecc., restano dispnoici per varie ore.

Istillo per la quinta volta le cavie restanti e dopo altre 24 ore (116 dalla prima istillazione) le inietto con cmc. 0.50 siero-pecora nella v. giugulare: hanno lieve polipnea di cui si rimettono presto.

Resta dunque provato che la *deanafilassi per la via nasale mentre si compie*

con prontezza nelle cavie giovanissime, nelle quali è anche possibile scatenare per la stessa via lo choc anafilattico mortale, si compie sempre più difficilmente ed incompletamente man mano che le cavie sono più adulte.

Ho voluto ricercare se nella letteratura esistessero lavori che dassero qualche sostegno a questi miei reperti: prima vengono le ricerche del Friedberger (1911) che facendo uso di inalatori speciali riuscì a determinare lo *choc* anafilattico in cavie già sensibili. Poi quelle di Busson (1912) che sotto la spinta delle ricerche di Friedberger riuscì a sensibilizzare delle cavie, mentre non riuscì per la stessa via a deanafilattizzarle. Questi autori nemmeno accennano ad un possibile ruolo giocato dalla mucosa nasale, ma sono unicamente pervasi dall'idea di studiare l'*assorbimento polmonare*. A tal fine rinchiudono le cavie in speciali cassette dove con spruzzatori speciali immettono per un tempo più o meno lungo (da mezz'ora sino a 3 ore per ogni seduta) una diluizione di siero. La loro idea è di far arrivare negli alveoli polmonari le particelle sospese di siero. Friedberger anzi aveva già lanciata una teoria esplicativa sui processi infiammatorî del polmone.

Il loro asserto fu controllato dallo Ströbel, e questi certo sotto l'influenza di una convinzione giusta: che non si potesse cioè con apparecchi da inalazioni, maî far raggiungere gli alveoli polmonari e nemmeno i bronchioli al prodotto inalato, ed avendo d'altro canto visto che non era esistente quel quadro polmonare descritto dal Friedberger sotto il nome di *polmonite asettica,* negò alla via polmonare ogni ruolo nel campo dei fatti anafilattici.

Io non ho trovato tracce postume a queste divergenze tra detti autori. Il Friedberger ed il Busson a mio avviso avevano trovato un reperto giusto, pur partendo da idee false: le cavie inalate abbondantemente (Busson inalava per due ore, tre giorni di seguito), io ritengo che possano sensibilizzarsi perchè la inalazione lungamente protratta può fare l'ufficio di una istillazione nasale. Riguardo poi al fatto affermato dal Friedberger, che le cavie ipersensibili possono manifestare uno *choc* anafilattico in seguito ad inalazioni di antigene, dopo le mie ricerche, è da ritenersi possibile se ammettiamo che Friedberger avesse usato nei suoi sperimenti delle cavie molto giovani.

Ströbel ben giustamente ribadì, e con documenti incontrovertibili dimostrò l'impossibilità della via polmonare nel quadro anafilattico, ma in questa sua convinzione invece di trovare elementi per meglio interpretare un fatto esistente: cioè la possibile sensibilizzazione delle cavie in seguito ad inalazioni prolungate di siero, egli si sentì autorizzato a negare l'esistenza di un tale fenomeno. A giustificazione sua c'è il fatto che aveva sentore solo del lavoro di Friedberger sulla possibilità di *scatenare* lo *choc* anafilattico con inalazioni di siero in cavie già *preparate* e non del lavoro di Busson che riuscì invece a sensibilizzare le cavie normali per mezzo di inalazioni ripetute. Ora, come io ho dimostrato, un tale fatto di sensibilizzazione si ottiene nella cavia di qualsiasi età, mentre lo *choc* si può *determinare* solo in cavie giovanissime. Al mancato rilievo dato dal Friedberger a questo particolare *essenziale* per l'esito della inalazione scatenante, io penso che si debba la divergenza tra il Friedberger che forse si trovò ad operare su cavie giovani (si noti però che il Friedberger non

riporta nei protocolli dei suoi esperimenti nè il peso, nè l'età delle cavie) e Strö-bel che forse controllò tale asserto su cavie adulte.

Solo nel 1914 nello studio del fenomeno anafilattico si incomincia a parlare della via nasale, anatomicamente delimitata, in un lavoro del Jouervitch e Rosenberg, i quali tentarono di ottenere con istillazioni di siero attraverso il naso lo *choc* anafilattico in cavie già *preparate* per altra via. Essi forse avendo operato su cavie adulte non riscontrarono alcun segno anafilattico e conclusero che la mucosa nasale non si mostri capace di assorbire l'antigene.

Henry Sewall e Cuthbert Powell (1916) ottengono invece la sensibilizzazione delle cavie per la via nasale, mediante istillazioni di gocce di siero di cavallo. Questi autori americani per ottenere la sensibilizzazione delle cavie le assoggettano per più giorni ad un trattamento di istillazioni di gocce di siero di sangue di cavallo. Anzi su questa più o meno protratta serie di istillazioni *preparanti*, basano una conclusione per cui a loro avviso l'istillazione di piccole dosi (cmc. 0.02) creerebbero uno *stato protettivo* verso successive iniezioni di quel siero, mentre dosi maggiori (cmc. 0.2) istillate a varie sedute ed in più giorni sarebbero anafilattizzanti. Io mi riserbo in altra pubblicazione di dimostrare l'erroneità di un tale asserto tra piccole e grandi dosi, mentre è bene far notare che questi due autori sono i primi, a mia conoscenza, che parlano della mucosa nasale (anatomicamente deliminata) nel fenomeno della anafilassi e con esito positivo. Essi per questa via raggiunsero solo la sensibilizzazione delle cavie con un procedimento di *preparazione* che durava più giorni. Non accennano a nessun caso di sensibilizzazione ottenuta con una sola istillazione, nè accennano di aver tentata la sensibilizzazione per mezzo di istillazioni nasali di diluizioni di siero. Non ne saggiarono la persistenza, nè la specificità.

Della istillazione nasale *determinante lo choc anafilattico* nemmeno prospettano l'idea, mentre è proprio dalla dimostrazione che questa via può servire allo *scatenarsi* dello stato anafilattico in seguito a pochi minuti dalla istillazione nasale, che ne emerge un notevole valore pratico e scientifico.

Massimamente per questa dimostrazione le teorie esplicative sul fenomeno anafilattico possono ricevere nuova luce ed un utile orientamento.

Vi sono condannate quelle teorie che nel fenomeno anafilattico vedono la conseguenza unicamente di fatti umorali, mentre vi trovano sostegno quelle che la anafilassi interpretano come conseguenza di fatti che se anche hanno una base umorale, esplicano però la loro azione eminentemente sul sistema nervoso. Infatti quali elementi più dei nervi olfattivi possono richiamare la nostra attenzione in riguardo allo *choc* determinabile in brevi minuti attraverso la via nasale ? La velocità con cui lo *choc* si determina, non ci permette di pensare ad un possibile assorbimento in circolo del siero e quindi a reazioni nel sangue. Vi è da credere che l'antigene, bagnando le terminazioni nervose della mucosa nasale, trasmetta attraverso queste, già *preparate* dalla precedente istillazione. o, fatto importante, da una iniezione sottocutanea, endosierosa o endovenosa (che quindi finiscono sempre col determinare uno stato particolare del sistema nervoso) delle *speciali reazioni* che rompono l'equilibrio di certi centri nervosi,

Da questa speciale ipereccitazione nervosa originatasi per un fatto fisico (Besredka) o fisico-elettrico (Kopaczewski) ha origine lo *choc* anafilattico.

Che l'antigene, arrivando a contatto col sistema nervoso dell'*animale preparato,* determina uno *choc* mortale, non dice che nell'organismo anafilattico manchino altre particolari condizioni. Dalla considerazione della *anafilassi passiva* noi siamo obbligati ad ammettere che nel siero dell'animale sensibilizzato vi siano elementi liberi (*ambocettori sessili*) che io ritengo elementi capaci di fissarsi sulle cellule o vie nervose dell'*animale nuovo* e di conferirgli quello speciale stato, per cui, se questi dopo alcune ore riceve una dose di antigene sufficiente, va *incontro a quelle stesse ipereccitazioni dell'animale anafilatticamente preparato.* D'altra parte l'esperienza di Auer e Lewis (1910), di Schultz (1910), di Dale (1912), ci dicono che il quadro anafilattico non è unicamente determinato da disquilibri del sistema nervoso centrale: Questi AA. poterono vedere come la muscolatura liscia sia tutta colpita durante l'accesso anafilattico, indipendentemente dai rapporti col sistema nervoso centrale.

Io ho voluto ricercare in base ai miei esperimenti di anafilassi per la via nasale qualche elemento differenziale con la anafilassi per la via del circolo sanguigno.

26° Esperimento.

Due cavie del peso di 110 grammi circa e nate da 7-10 giorni e *due* del peso di circa 350 grammi, vengono iniettate sottocute di cmc. 1/50 siero-pecora.

Dopo venti giorni le opero di tracheotomia e di intubazione e poi reseco i due nervi vaghi. Sopravvivono.

Le inietto nella v. giugulare di cmc. 1/2 siero-pecora e muoiono tutte con quadro gravissimo anafilattico: sussulti, contrazioni toniche dei muscoli di tutto il corpo, paralisi completa, perdita di feci ed urine, una piccola ripresa di atti respiratorî superficiali, poi questi sempre più si affievoliscono sino alla morte degli animali.

Questo esperimento dunque ci dice che per quanto si operino di tracheotomia ed intubazione gli animali e si resechino ad essi anche i due nervi vaghi, (in modo cioè da avere animali che possono ancora vivere alcune ore, ma che sono privi di quella via nervosa che durante lo *choc* anafilattico risente la più forte ipereccitazione-*ipervagotonia*) la ipereccitazione dei quali si ritiene che costituisca una delle cause più gravi del disquilibrio dei centri nervosi durante lo *choc,* tuttavia le cavie anafilattizzate e poi in tal modo operate, se iniettate in circolo di una sufficiente dose di antigene, muoiono sempre con un quadro sintomaticologicamente grave. Queste altre perturbazioni che si producono nella cavia *preparata* anafilatticamente, operata di resezione dei n. vaghi e poi iniettata di antigene nel circolo sanguigno, dipendono certamente da speciali stimoli periferici, sulle fibre muscolari lisce, operatisi per la via sanguigna ed umorale. Un tale risultato è del resto conforme a quanto videro anche Auer e Lewis e non può sorprendere. A me sembrò però, che, una tale prova, ripetuta sulle caviette giovani e nelle quali è possibile determinare lo *choc* anafilattico

mortale per mezzo dell'istillazione nasale d'antigene, avrebbe potuto confermare o smentire il mio presupposto: del tipo eminentemente nervoso dello *choc* anafilattico mortale determinabile con l'istillazione nasale nelle cavie giovanissime e già anafilattizzate.

27° Esperimento.

Sei caviette nate da circa 6-10 giorni e del peso medio fra 80-110 grammi, vengono iniettate sottocute con cmc. 1/100 siero-pecora.

Dopo diciotto giorni: *Una* riceve una accurata istillazione nasale di circa cmc. 0.70 siero-pecora e muore con gravissimo *choc* anafilattico in pochi minuti.

Opero *tre* di tracheotomia, d'intubazione e resezione bilaterale dei nervi vaghi. Sopravvivono. Le istillo accuratamente di siero-pecora per il naso, come la cavietta controllo: sono prese tutte da prurito nasale intensissimo, ma sopravvivono tutte per un periodo da tre a cinque ore, per quanto, cioè, riescono a vivere le cavie normali operate di tracheotomia, intubazione e di resezione bilaterale dei nervi vaghi.

Le altre *due* caviette rimaste le opero di tracheotomia, di intubazione e resezione di nervi vaghi — le istillo di siero attraverso il naso e dopo mezz'ora ad *una* inietto cmc. 0.5 di siero-pecora nella vena giugulare: muore in capo ad alcuni minuti con quadro anafilattico meno caratteristico che non nelle cavie iniettate senza preventiva resezione dei nervi vaghi. L'altra la inietto di cmc. 0.20 nella vena giugulare; ha qualche sussulto, prurito nasale, ma resta dispnoica ed in vita per circa due ore.

Questo esperimento a me sembra molto conclusivo per più riguardi: primo, come s'era già detto, lo *choc* anafilattico determinabile per la via del naso è sotto il dominio del sistema nervoso. Dal contatto del siero antigene con le cellule olfattive della mucosa nasale delle caviette anafilattizzate per quel siero, si determina uno speciale stato fisico o fisico-elettrico o fisico-chimico che determina una ipereccitazione dei centri nervosi attraverso le vie olfattive.

Ora possiamo aggiungere che realmente tale *choc* anafilattico è di origine nervosa centrale e che, delle vie nervose sono veramente i n. vaghi quelli che apportano i maggiori disquilibri funzionali, capaci di determinare la morte nelle cavie giovanissime.

Il fatto che caviette già sensibilizzate e poi tracheotomizzate, intubate ed operate di resezione bilaterale dei nervi vaghi, e sopravvissute alla successiva istillazione nasale di siero, sono poi morte per una immediata iniezione endovenosa dello stesso siero, ci conferma il fatto che i disordini generali e mortali determinabili per la via ematica non sono tutti dipendenti dai centri nervosi, ma che ci sono anche altri disordini mortali d'origine periferica. Per la morte delle caviette bastano separatamente la sola sindrome di fatti nervosi o la sola sindrome di fatti periferici.

Riguardo al costituirsi dello stato di *deanafilassi* per mezzo delle istillazioni nasali, questo esperimento sembrerebbe dimostri la necessità dell'integrità delle vie nervose. Si dovrebbe pensare che attraverso queste avvenga lo *scatenamento* anche di quello stato speciale di ipersensibilità anafilattica in

cui si trovano le fibre muscolari lisce; ed eventualmente anche l'esaurimento degli *ambocettori sessili* liberi nel sangue dell'animale (però secondo Otto il siero di sangue di cavie già sensibilizzate e poi deanafilattizzate conserva la capacità di trasmettere in cavie nuove lo stato di anafilassi passiva). È da ricordare però che in questo esperimento io ho lasciato solamente una mezz'ora di tempo fra l'istillazione nasale e l'iniezione endovenosa (non potevo lasciar trascorrere maggior tempo perchè le cavie dopo la resezione bilaterale dei vaghi non sopravvivono che per un tempo di 3-4 ore), mentre noi vedemmo che per raggiungersi la deanafilassi per la via nasale bisogna attendere oltre tre o quattro ore nelle cavie giovanissime e alcuni giorni in quelle adulte.

RIASSUMENDO.

1° Istillando una sola volta nel naso a cavie di qualunque età un siero di sangue od un altro liquido proteico di conveniente concentrazione, si stabilisce in esse dopo un sufficiente periodo di incubazione (10-15 giorni), una ipersensibilità anafilattica, come se detto siero o liquido organico fosse stato inoculato sotto cute, nelle cavità sierose o nelle vene.

2° A determinare questa ipersensibilità anafilattica per la via nasale prende parte la sola mucosa della cavità nasale e forse quella del faringe alto. Nessuna parte essenziale certo vi hanno la cavità buccale, la via digerente e le vie bronchiali.

3° Questa *preparazione anafilattica* per la via nasale si può ottenere anche con una sola istillazione di siero diluito con uno, due volumi di soluzione fisiologica. Diluendo molto il siero (uno a cinquanta) con soluzione fisiologica ed istillando questa diluizione nel naso delle cavie manca costantemente la loro *sensibilizzazione*. Però se l'istillazione nasale di detta diluizione di siero viene ripetuta alle cavie per quattro volte, in quattro giorni consecutivi, si ottiene ugualmente la loro *preparazione* anafilattica. L'intervallo di tempo fra queste quattro istillazioni può essere anche molto maggiore di 24 ore, giacchè possiamo farle con intervallo di 3 a 6 giorni, l'una dall'altra, sempre riscontrando dopo due-tre settimane dall'ultima istillazione un forte stato di ipersensibilità anafilattica.

4° Quando l'intervallo di tempo fra le *quattro istillazioni preparanti* è di circa quindici giorni, non si riscontra più la ipersensibilità anafilattica nelle cavie; ed anzi, queste possono poi ricevere ripetutamente nelle vene (ad intervalli di tempo di venti, trenta, quaranta giorni), quantità di siero, che, se iniettate nelle vene a cavie di ugual peso ma non istillate prima per quattro volte e di 15 in 15 giorni con siero diluito, le porterebbero a morte per *choc* anafilattico. (Io ho ricerche in corso per chiarire questo fenomeno).

5° Lo stato di ipersensibilità anafilattica che si stabilisce nelle cavie in seguito a *preparazione* per la via nasale è specifico per il rispettivo antigene.

6° Dopo una sola istillazione di siero nel naso delle cavie, la ipersensibilità anafilattica si fa manifesta dopo circa dieci giorni, ma raggiunge il suo massimo d'intensità dopo due settimane.

7° La ipersensibilità anafilattica che si stabilisce nelle cavie in seguito ad una sola instillazione *preparante* si mantiene alta per un lungo periodo di tempo, che non è certo inferiore alla durata della ipersensibilità anafilattica in cavie *preparate* con un'iniezione sottocutanea o endovenosa.

8° Se cavie, poco dopo nate, sono sottoposte ad un trattamento anafilattizzante, e dopo quindici-trenta giorni ricevono una istillazione nasale dello stesso siero antigene usato per la *preparazione*, vediamo insorgere in esse immediatamente uno *choc* anafilattico mortale. Se cavie anafilattizzate da giovanissime, vengono a subire la *istillazione scatenante* quando hanno un'età superiore ai trenta-trentacinque giorni ed un peso maggiore di 200-230 grammi, lo *choc* anafilattico pur manifestandosi sempre, ha però un'intensità indirettamente proporzionata all'età ed al peso della cavia.

9° Questo *choc* anafilattico che si può determinare, nelle cavie già ipersensibili, mediante una istillazione del siero verso cui sono *preparate*, non è da attribuirsi ad un' *anafilassi locale*, perchè anche tracheotomizzando e poi intubando le cavie giovanissime prima della *istillazione nasale determinante*, queste muoiono parimenti con tutto il quadro sintomatologico dello *choc* anafilattico classico secondo Richet.

10° Le istillazioni nasali opportunamente fatte si prestano anche a creare una deanafilassi nelle cavie già ipersensibili, ma questa deanafilassi per la via nasale se piuttosto facilmente e presto si raggiunge nelle cavie giovanissime, molto meno facilmente invece si consegue nelle cavie adulte colle quali bisogna insistere nel trattamento per alcuni giorni.

11° Se dopo una ventina di giorni dal trattamento *preparante* per un siero, le caviette vengono tracheotomizzate, intubate ed operate di vagotomia bilaterale, istillate poi di siero per la via nasale, pur manifestando prurito nasale ed un certo grado di polipnea rimangono in vita per un periodo di tempo pari a cavie di controllo così operate e non istillate. (La resezione bilaterale dei nervi vaghi porta a morte le cavie in capo a 3-5 ore).

12° Praticando invece della istillazione nasale una iniezione endovenosa di siero *antigene* (cmc. 0.40) (a caviette ugualmente *preparate* ed operate di intubazione tracheale e vagotomia bilaterale) queste muoiono con fatti gravissimi ed in pochi minuti per *choc* anafilattico.

Le prove di cui ai n. 11 e 12 inducono a credere che molto verosimilmente *lo choc mortale determinabile con l'istillazione nasale di siero è massimamente conseguenza di disquilibrio di centri nervosi.* Il nervo vago è la via nervosa di massima importanza vitale che maggiormente viene ipereccitato durante lo *choc* (ipervagotonia) dando luogo a stenosi bronchiale, paralisi cardiaca, ecc., ecc. in grado tale da determinare la morte. Se noi pratichiamo la resezione bilaterale dei n. vaghi, si riesce ad impedire la morte delle caviette per *choc* fulminante in seguito alla istillazione nasale di siero, il che conferma che lo *choc* determinabile per tale via si basa massimamente su fatti nervosi.

Il fatto che le cavie anafilattiche e parimenti operate di resezione bilaterale dei n. vaghi, vengono a morte se iniettate di antigene nelle vene, ci sta a dire che lo *choc* che si determina per tale via è più complesso e più grave di

quello determinabile con l'istillazione nasale. Infatti, con la resezione bilaterale dei n. vaghi, non venendo risentito dall'organismo lo squilibrio funzionale mortale maggiore, causato dall'ipereccitazione nervosa centrale, e morendo ugualmente le caviette per fatti anafilattici dopo l'iniezione di antigene nelle vene, dobbiamo pensare che ciò sia dovuto a delle ipereccitazioni periferiche.

I disquilibri che insorgono nello *choc* anafilattico generato per iniezione di antigene nelle vene, in base a questi esperimenti possono dunque essere così divisi:

a) una sindrome mortale per fatti periferici;

b) una sindrome mortale per fatti centrali.

I disquilibri che insorgono nello *choc* anafilattico determinato dalla istillazione di antigene nel naso, in base a questi esperimenti devono ritenersi unicamente costituiti da una sindrome mortale per fatti centrali.

BIBLIOGRAFIA

Ch. Richet. *L'Anaphylaxie*. Librerie Felix Alcan, 1914.
A. Besredka. *Anaphylaxie Antinaphylaxie*. Masson, éditeurs, Paris, 1917.
M. Arthus. *De l'Anaphylaxie à l'immunité*. Masson, Paris, 1921.
J. Bordet. *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*. Masson, éditeurs, Paris, 1920.
Hans Zinsser. *Infection and resistance*. The MacMillan Company, New York, 1918.
Rosenau e Anderson. Journ. of Am. Med. Ass., 1906-908.
Micheli. Giornale R. Accademia Medica di Torino, 1910.
Lesne e Dreyfus. C. R. S. B., 1910.
Richet, Laroche e St. Giron. C. R. S B., 1911; Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path., 1914.
Besredka. Ann. Inst. Pasteur., 1919.
Bauer. Monatschrf. Kinderh., 1912.
Kassowitz. Zeitschr. f. Kinderh., 1912.
Lust. Med. Klin., 1912.
Kleinschmidt. Monatschr. f. Kinderh., 1911-13.
Pfeiffer. W. Kl. W., 1905-909; Z. f. Jmm. 1909-910-912.
Salge. Monatschr. f. Kinderh., 1906.
Pesci. *Forme anafilattiche*. Edito per cura dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1916.
Jourewitsch e Rosenberg. Reunion biol. St-Pétersbourg, 18 aprile 1914, in C. R. Soc. Biol., t. LXXVI, p. 688.
Henry Sewall e Cuthbert Powell. Jour. of exper. Med., t. XXIV, giugno 1916, p. 69.
Busson. Wiener klin. Woch., 1911, n. 43.
Friedberger. Deut. Med. Woch., 1911, n. 11.
Saenger. Münch. Med. Woch., 1901, n. 21.
Ströbel. Münch. Med. Woch., 1912, n. 28.
Besredka. Zentral. f. Bakt. und Paras. Ref., 1909, Bd. 43.
Celler e Hamburger. Wiener Klin.
Scheecht e Schwenker. Arch. f. exper. u. Pherm., Bd. 38, H. III.
Schlett. Verhandb. d. Korgresser f. innere Medicin 1912 und diskussion.
Gaye e Southaed. Journ. Med. Res., vol. 16, 1907; vol. 18 e 19, 1908.
Auer e Levys. Journ. of the A. M. A., vol. 53, p. 458, 1909; Journ. Exp. Med., vol. XII, 1910.
Anderson e Schultz. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., F. 1909, p. 32.
Biedl e Krass. Zeitschr. f. immunitätforschung, vol. 7, 1910; Centralbl. f. Physiol., 1910; Wien. klin. Woch., n. 11, 1910.
Schultz. Journ. Pharm. and Exp. Therap., 1910, I; 1910, II.
Kopaczewski. Compt. rend. d. S. d. la Soc. de Biol., 18 luglio 1914-19 luglio 1919-25 giugno 1914

Anno XXIX Roma, 1° Settembre 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Le nuove ricerche anatomo-cliniche di S. Henschen sulle afasie

SINTESI CRITICA del prof. G. MINGAZZINI,
Direttore della Clinica delle malattie nervose e mentali
della R. Università di Roma.

Volgono appena pochi mesi da che io aveva creduto doveroso di riassumere nei sommi capi lo studio sull'amusia e sull'acalcolia, dell'infaticabile ricercatore svedese S. Henschen, ed ecco un altro lavoro (*Klin. und anat. Beitr. zur Pathologie des Gehirns,* Bd. VII, Stockholm, 1922; *Motor. Aphasie und Agraphie*) che viene a coronare l'opera di questo singolare biologo, cui il peso degli anni sembra accrescere, adversus naturae leges, l'ardore per le cose di scienza. In questo nuovo libro, dal formato in folio, ricco di più di quattrocento pagine e di numerose tavole, l'autore ragiona esclusivamente dell'afasia motrice e dell'agrafia. Eppure la recensione ne riuscirebbe incompleta, se al tempo stesso non si integrasse con quella di un altro volume dello stesso au-

tore, edito anche esso assai di recente (*Klin. und anatom. Beitr. zur Pathol. des Gehirns, Ueber sensor. Aphasie*, Bd. V, Stockolm, 1920). Il lettore potrà così avere un'idea chiara dello stato attuale di alcune almeno delle questioni che si agitano intorno allo spinoso tema della localizzazione delle funzioni motorie e sensitive del linguaggio; dappoichè nessuno fra i numerosi cultori di siffato argomento può vantare, come Henschen, di avere dato prova di tanta illuminata pazienza, di tanto giudizioso criterio nell'analizzare l'esposizione dei casi altrui, e di altrettanto potere critico nel vagliarne i risultati.

Henschen cerca dapprima di stabilire i disturbi delle funzioni del linguaggio che si svolgono in seguito a lesioni minime; indi procede a riunire quelli dovuti a lesioni più estese o complicate. Paragona infine gli uni con gli altri i risultati così ottenuti, per giudicare se vi sieno fra loro contradizioni o al contrario salde ed ineccepibili conferme, fedele al «provando e riprovando», dell'Accademia del Cimento. Richiama a questo proposito l'attenzione sulle molteplici cause di errori occorsi nel valutare le osservazioni praticate dai diversi autori sui disturbi afasici, facendo notare come esse dipendano dall'avere costruito troppe ipotesi di ordine psicologico e non sempre fondate sui fatti; laddove i progressi maggiori li dobbiamo logicamente a quelli fondati sull'anatomia. A ciò si aggiunga che gli scrittori si sono fondati sovente su casi troppo complessi, o su comunicazioni cliniche prive di esame microscopico, senza dire che le storie degli ammalati ed i reperti microscopici sono talvolta incompleti. La descrizione di questi ultimi è talvolta perfino sbagliata, sicchè le esposizioni non corrispondono alle figure illustrative; o — quel che più monta — mancano di frequente i reperti dei tagli microscopici seriali dell'encefalo. Ecco perchè Henschen nelle sue epicrisi ha cercato di far più specialmente tesoro dei casi clinici semplici, e bene studiati dal punto di vista anatomico grossolano e fine.

Due sono i temi che formano, come abbiamo avvisato, obbietto di uno dei volumi dell'Henschen: l'afasia motoria e l'agrafia.

Cominciando dalla prima, risulta dalla analisi dell'Henschen un fatto abbastanza solidamente stabilito, cioè che ne la classica zona motoria del linguaggio (di Broca) — la *pars opercularis* della F_3 di sin. — non si possono includere, come Monakow ed io abbiamo fatto, la *pars triangularis* dello stesso giro e la corteccia della metà anteriore dell'insula; sulla funzione della quale, Henschen non si pronuncia punto. La prova ne è che in molti casi la lesione, sebbene nettamente limitata al piede della F_3 sinistra ha prodotto completo mutismo. Non si può negare d'altra parte che talvolta la parola può ritornre se il piede della F_3 di destra è rimasto libero; peraltro ove in seguito ad un nuovo insulto anche quest'ultima formazione venga distrutta, allora l'afasia motoria diventa permanente (mutismo): argomenti tutti che depongono in favore de la classica localizzazione (corticale) del Broca. Nè a ciò contradice il fatto che l'atrofia di ambo le parti operculari della F_3 possa tuttavia permettere il linguaggio, sebbene alterato; dappoichè in sì fatto processo morboso può rimanere alterata una parte dei neuroni della zona in quistione. Hen-

schen fa rilevare pure come un'atrofia bilaterale estesa del lobo frontale toglie la possibilità di parlare: sebbene in questi casi non sieno state mai coinvolti l'insula e il così detto quadrilatero, attraverso cui Marie fa passare le vie efferenti del linguaggio motorio.

Dall'analisi dell'Henschen esce rafforzato sempre più il concetto che le immagini verbo-ottiche e verbo-uditive sono indissolubilmente collegate a le immagini verbo-articolari. Il giro di Broca esercita, secondo questo concetto, l'ufficio di un centro cinestesico di alta importanza in cui ha luogo l'ordinamento e il regolamento degli impulsi sensoriali della parola provenienti dalle immagini ottiche e acustiche della parola; le quali ultime, però, non trapassano immediatamente nelle vie verbo-motorie (articolari), come vuole Marie.

A ciò non contradice il fatto addotto da Claparède in antitesi a questo concetto; cioè che egli può lavorare con la macchina dattilografica senza possedere la memoria visiva della tastiera, e che perciò il processo dattilografico può trovarsi così indipendente dalle sue corrispondenti immagini sensoriali. Per analogia, secondo questo autore, il processo verbo-articolare può mancare di qualsiasi legame con il corrispondente processo sensoriale, cioè con quello verbo-uditivo. È evidente peraltro, a mio parere, che questa analogia non può ammettersi, poichè là si tratta di un atto che in principio almeno era legato completamente con immagini visive, e che poi, a poco a poca, come appunto vuole Henschen, si è reso indipendente dalle immagini madri; laddove questa autonomia non avviene quasi mai per quanto concerne le immagini verbomotrici. Ne fa fede quel che si osserva quante volte la zona verbo-uditiva viene sequestrata dall'area di Broca d'ambo i lati e perfino da uno solo.

Da ciò però non deve trarsi il corollario che elementi verbo-uditivi sieno depostati anche nell'area di Broca. Qualche autore, fra i quali Dejerine, lo ha creduto, partendo dal fatto che quasi tutti gli afasici-motori provano una certa difficoltà nel comprendere qualche comando esprimente un concetto che non possa essere subito afferrato. Ma ciò si può spiegare verosimilmente col fatto che la lesione di una parte qualsiasi del cervello non è del tutto indifferente per la funzionalità delle altri parti, e ciò sopratutto quando esse sieno contigue, come accade per le due zone (motoria ed acustica) del linguaggio, per cui la lesione dell'una non resta senza effetto su la funzionalità dell'altra.

Più propriamente, secondo Henschen, una lesione della *pars opercularis* della F_3 produce un disturbo degli engrammi fissati nelle rispettive cellule nervose; e perciò della coordinazione delle sillabe; donde incapacità di mettere insieme le parole. Egli così si avvicina al concetto che io sostengo da anni, essere cioè l'area di Broca una zona, in cui sono preformate le immagini motorie delle sillabe e non delle parole. Henschen insiste perciò, e a ragione, sul concetto che l'afasia motoria non può confondersi con la disartria. Quest'ultima consiste nella difficoltà di esteriorizzare o di intonare chiaramente le parole coscienti ben conosciute al parlatore, e sembra dipendere da una semplice paresi dei nervi corticobulbari. L'afasia motoria invece dipende da una mancanza di collaborazione di ordine altamente psichico prodotta

da la scomparsa della memoria della coordinazione delle sillabe necessaria alla parola.

Henschen ha del pari profondamente studiato le diverse modalità le quali si svolgono quando è completamente distrutta la regione sinistra di Broca, indagando fino a che punto può concorrere quella omologa di destra, a compensarne gli effetti. In un gran numero di casi l'emisfero cerebrale destro non vicaria, onde i pazienti rimangono muti. A volte invece essi riescono ad emettere appena qualche grido o delle sillabe corte, senza senso (toto, là), ovvero *o, e, i;* talvolta sono in grado di dire anche frasi corte per lo più senza senso, perfino con accenno a ciò che è accaduto negli ultimi momenti prima dell'ictus (trois mois tombé, peux pas). Un uomo che nel momento dell'ictus era intento a catalogare i libri, potea solo dire: list complet (il malato era inglese); e poichè il giro di Broca di sinistra era stato distrutto coll'ictus, così bisogna concludere che questa parola dovea essere stata evocata internamente anche con la regione destra di Broca. In rarissimi casi, il malato può riuscire a parlare in modo apparentemente normale, quando sia stato completamente distrutto il campo motorio sinistro della parola (casi di Mingazzini, Gray, Bergmann, Bernard, Gudden): però in sì fatte evenienze, la parola era talvolta parafasica, e il paziente avvertiva la sua incapacità a scrivere. Questa scala di varietà indica quanto sia importante il fattore individuale nei processi di compensazione dei disturbi fasico-motori.

Va intanto segnalato, dal punto di vista prognostico, come dei frammenti residuari del linguaggio, consecutivi a lente lesioni dell'area di Broca, il più difficile a perdersi sia la capacità di pronunciare le sillabe. Lo dimostra lo studio tanto dello sviluppo quanto della retrocessione dei disturbi del linguaggio in seguito a lesioni lente dei lobi frontali (compresa la *pars opercularis* della F_3) e specialmente da quelle esercitate dai tumori del lobo sinistro. Dapprima, cioè, finchè ha luogo soltanto la compressione esercitata dal tumore sulla F_3 di sinistra, il paziente trova bene le parole, esprime bene singolarmente sillabe e lettere, ma prova difficoltà nell'esprimerle (embarras de la parole); più tardi, quando il processo morboso finisce per invadere questa circonvoluzione, egli comincia ad incespicare sempre quantunque non giunga che raramente a diventare completamente muto, malgrado la distruzione completa dell'area di Broca.

È importante notare che come nei casi di lenta perdita de la parola, si giunge al mutismo completo dopo che il paziente è passato a traverso la fase di emissione di soli monosillabi, così viceversa nel periodo del regresso dapprima compaiono monosillabe o parole corte, non di rado bradifasia, e talvolta vengono fuori parole del tutto immotivate; infine il paziente riesce ad esprimere l'intera parola purchè gli si suggerisca la prima sillaba.

All'inverso, il mutismo che talvolta, come sintoma di schock, insorge bruscamente dietro un colpo apopletico, può scomparire presto all'indomani, e spesso fino al completo ristabilimento: a volte invece il miglioramento si svolge dopo mesi ed anni e qui bisogna supporre che la funzione sia stata rista-

bilita dalla regione destra di Broca. In modo chiaro e anche rapido si ottiene un miglioramento completo ed incompleto, in seguito ad ablazione di tumori o di emorragie che aveano esclusivamente compresso il piede della F_3 sinistra.

Di sovente a le suddette forme di afemia si aggiungono disturbi disartrici i più varî fino alla anartria. Questi ultimi passano in generale attraverso fasi di progresso e di regresso, come accade nell'afemia. Fra le forme più frequenti ad osservarsi, Henschen segnala quando la parola o comincia a diventare grossolana e strisciata, fino al mutismo, avvero scandita e monotona; spesso il paziente parla come se avesse la bocca riempita di un boccone.

L'Autore ha insistito nelle sue analisi per determinare, con approssimazione almeno, la regione anatomica la cui lesione dà luogo a disartria: il che è giustificato dalle molteplici controversie, tuttora accese intorno a siffatto argomento, alle quali contribuisce il non esservi ancora unità di concetti circa il significato clinico di sì fatto disturbo. La casistica raccolta dall'Henschen insegna che una lesione circoscritta alla F_3 (piede), produce, come abbiamo avvertito, esclusivamente afemia; e che solo se vi è associata una lesione nel piede del g. frontalis, ascendens, insorge, per lo meno nel 50 % dei casi, disartria. Indipendentemente dalla quistione se le vie verbo-articolari si fondano col fascio fasico-motorio o no, alcuni reputano che allo svolgimento della disartria contribuisca una paralisi di origine centrale, dipendente cioè dalla lesione dei centri corticali del facialis o dell'ipoglosso; onde la dis (an) artria dipenderebbe (Pitres) da una paralisi pseudobulbare: tale è pure l'opinione di Henschen. Non è possibile perciò accettare, secondo lui, le vedute opposte di P. Marie, il quale concepisce la disartria come un disturbo dell'articolazione della parola, indipendente dalla paralisi dei detti nervi. Henschen fa infatti notare come in favore della prima ipotesi depongano i dati statistici, i quali dimostrano che nella lesione della pars opercularis di F_3 + della parte inferiore di F_a esiste assai spesso disartria insieme a paralisi dei nervi che animano i muscoli del linguaggio, ond'è logico concludere che questa ultima deve essere l'origine della disartria. D'altra parte, poichè nell'operculum Rolandi (comprendente la F_a) è posto il centro corticale dei nervi che animano i muscoli del linguaggio, così se ne deduce che la corteccia di questa zona è anche centro della disartria (e non dell'afemia).

Per quanto concerne le vie efferenti del sistema fasico-motorio, si possono ammettere due ipotesi. Cioè o che l'impulso verbo-motorio si sprigioni da la corteccia di F_3 di sinistra per portarsi a la parte inferiore di F_a (Cp) e di qui trasmettersi attraverso i fasci di fibre nervose ai corrispondenti nuclei dei nervi bulbari. Ovvero, che direttamente fuoriesca dalla F_3 uno speciale fascio autonomo (motorio-fasico), il quale trasmette ai sopradetti nuclei gl'impulsi necessari ai movimenti della parola. Secondo questo modo di vedere, che io sostengo da molti anni, i neuroni fasico-motori non passano ne la prima parte del loro decorso attraverso F_a ma decorrono direttamente in basso separati dalla maggior parte delle fibre verbo-artriche provenienti da F_a e si mettono in rapporto nel terzo anteriore del putamen con i gruppi di fibre verbo-artriche originanti in questa formazione (fig. 1).

Henschen analizza ben cinque casi, i quali confermano la mia dottrina, cioè che una lesione dell'operculum di F_a non produce alcuna forma di afemia: ma solo disartria. Beduschi in verità ha sostenuto in base ad un solo caso che, se un fascio autonomo per la favella esiste, questo non decorre attraverso la parte anteriore del putamen; ma Henschen gli oppone che da un solo caso non si può trarre alcuna conclusione generale, data la variabilità di si fatte fibre. Henschen al contrario riconosce nel caso di Beduschi — riassorbimento a sinistra della Ca e malacia dell'insula; donde grave disartria (confinante con l'afasia motoria) scomparsa in 15 giorni — un secondo argomento in favore della teoria da me sostenuta, cioè che le fibre fasico-motorie e le verbo-articolari decorrono separatamente. Anzi, poichè questa disartria scomparve nel caso di Beduschi, così è logico supporre che la via verboartrica decorra, e tale è la mia opinione, bilateralmente.

Minori incertezze (in parte almeno) regnano sul decorso ulteriore delle vie verbo-articolari. Le ricerche dell'Henschen confermano completamente i risultati dei miei reperti, cioè che nelle distruzioni estese del lenticolare sinistro, e almeno quando è lesa la porzione prossimale, si ha come conseguenza per lo più afemia; se invece la lesione ha colpito i 2/3 distali, disartria. Infatti apparisce dalle statistiche di Henschen che i disturbi motorio-fasici si hanno nelle lesioni della porzione tanto orale quanto caudale dei lenticolari; però più spesso in quelle della prima porzione; la disartria invece a preferenza nelle lesioni caudali: non è possibile tuttavia un limite geografico netto fra la zona in cui terminano le fibre motorio-fasiche e quella cui incominciano quelle verbo-artriche.

Henschen però aggiunge che, pure esistendo una certa variabilità riguardo al decorso delle fibre fasico-motorie e verbo-articolari attraverso i gangli centrali (lenticularis), queste ultime sono, senza dubbio, poste più caudalmente delle motorio-fasiche. E ciò in armonia con il concetto che quelle provengano principalmente dall'area di Broca, queste dal piede (operculum) del g. praecentralis (sinistro). Un'esclusività intesa nel senso che questi disturbi si abbiano solo a sinistra come io ho sostenuto anni or sono, non esiste, e ciò anche in armonia con le conclusioni alle quali giunse Righetti alcuni anni fa. Si capisce quindi che una lesione dell'insula e dei gangli basali (caudatus, lenticularis) può finire per produrre, a seconda l'estensione, qualche forma di afemia, o di dis (an) artria fino al mutismo.

Della massima importanza è il fatto che dove è esclusivamente colpita a sinistra la sola porzione posteriore della zona insulo-gangliare (insula + nucleo-lenticolare), i pazienti, e sono i più, o non presentano sintomi afasici ovvero disturbi lievissimi della parola. Ciò sta a dimostrare ancora una volta che tanto vie afferenti quanto vie efferenti (articolari) del linguaggio non passano per questo estremo lembo del così detto quadrilatero.

È prezzo dell'opera notare che nelle piccole lesioni della zona insulo-gangliare, la restituzione della parola è avvenuta, sebbene non costantemente, sotto forme di linguaggio affettivo, perchè il disturbo della funzione è stato

compensato dalla parte del tessuto rimasto sano; mentre nelle lesioni estese ciò ha potuto talvolta avere luogo solo per mezzo della ripresa della funzione assunta da parte dell'emisfero cerebrale destro, e dopo lungo tempo (9 mesi-3 anni). In genere, però nella maggior parte dei casi di sì fatto genere non si è notato alcun miglioramento del linguaggio, quale si sarebbe dovuto aspettare, da parte dell'emisfero cerebrale destro e ciò malgrado la limitazione della lesione di detta zona insulo-gangliare.

Secondo le statistiche dell'Henschen l'aprassia è raramente notata nelle lesioni insulo-centrali; questi risultati parlano contro la teoria di Liepmann, cioè che afemia (ed agrafia) siano una forma speciale di aprassia.

Ma dalle analisi dell'Henschen viene ribadito il concetto che nel lenticolare decorrono fibre (efferenti) verbo-articolari conducenti non solo gl'impulsi spontanei provenienti dall'area di Broca, ma funzionanti anche per la semplice ripetizione. Risulta infatti che nelle distruzioni estese a sinistra del lenticolare e de le parti limitrofe (capsula ext. atque interna e nucleus caudatus) la capacità di ripetere le parole era in parte offesa (ripetizione non chiara, difettosa, spezzata, di rado scomparsa); disturbo che nelle lesioni bilaterali del lenticolare di regola era assai più pronunziato, quantunque non completo (dappoichè il paziente riesciva ad imparare e ripetere alcune parole). In tutti questi casi eranvi pure spiccati sintomi di afemia. La capacità della ripetizione delle parole è possibile più tardi in questi casi per mezzo dell'intervento compensativo da parte dell'emisfero cerebrale destro. Infatti quando ha luogo una distribuzione non uni- ma bilaterale della capsula esterna e del lenticolare, la ripetizione ne soffre in modo notevole, rispettivamente riesce impossibile. Tutto indica ad ogni modo che stanno aperte diverse parti anatomiche per la ripetizione, dappoichè, ove l'afemia sia incompleta, questa di rado completamente scomparisce. In genere una assoluta regola sul modo di alterarsi di sì fatto disturbo non esiste.

Henschen, considerando sì fatti risultati, opina non esservi alcuna ragione per caratterizzare come speciali forme — transcorticali — quelle afemie in cui è mantenuta la ripetizione delle parole e differenziarle da quelle in cui questa è scomparsa; tanto più che e le formazioni anatomiche offese e i sintomi che costituiscono sì fatte forme, sono quanto mai diversi. Infatti le cause dei sintomi fondamentali dell'afasia motoria transcorticale si trovano ora in parte nelle lesioni della F_3 sin.; ora nelle lesioni della zona lenticolare, o dell'insula, o delle capsule (interna ed esterna); ora in quelle del lobo frontale e della sostanza midollare sottostante ai giri centrali (rolandici). Comune a tutte è una forma più o meno grave di afemia, con conservazione della ripetizione. Vi è poi un gran numero di variazioni nell'intensità dei disturbi della parola spontanea, come pure di numerosi passaggi fra i varî quadri dell'afasia motoria transcorticale. Siccome in tutti questi casi la capsula externa era sempre colpita e tuttavia la ripetizione era mantenuta, così è logico dedurne, con Henschen che quest'ultima deve essere effettuata nell'emisfero destro (ciò che è sostenuto anche da Niessl v. Mayendorf).

Ma nel lenticolare e propriamente nella capsula externa decorrono, secondo Henschen, anche fibre fasiche in direzione dall'indietro verso l'innanzi (prossimalmente). Dai suoi diagrammi tabellari risulta chè la distruzione

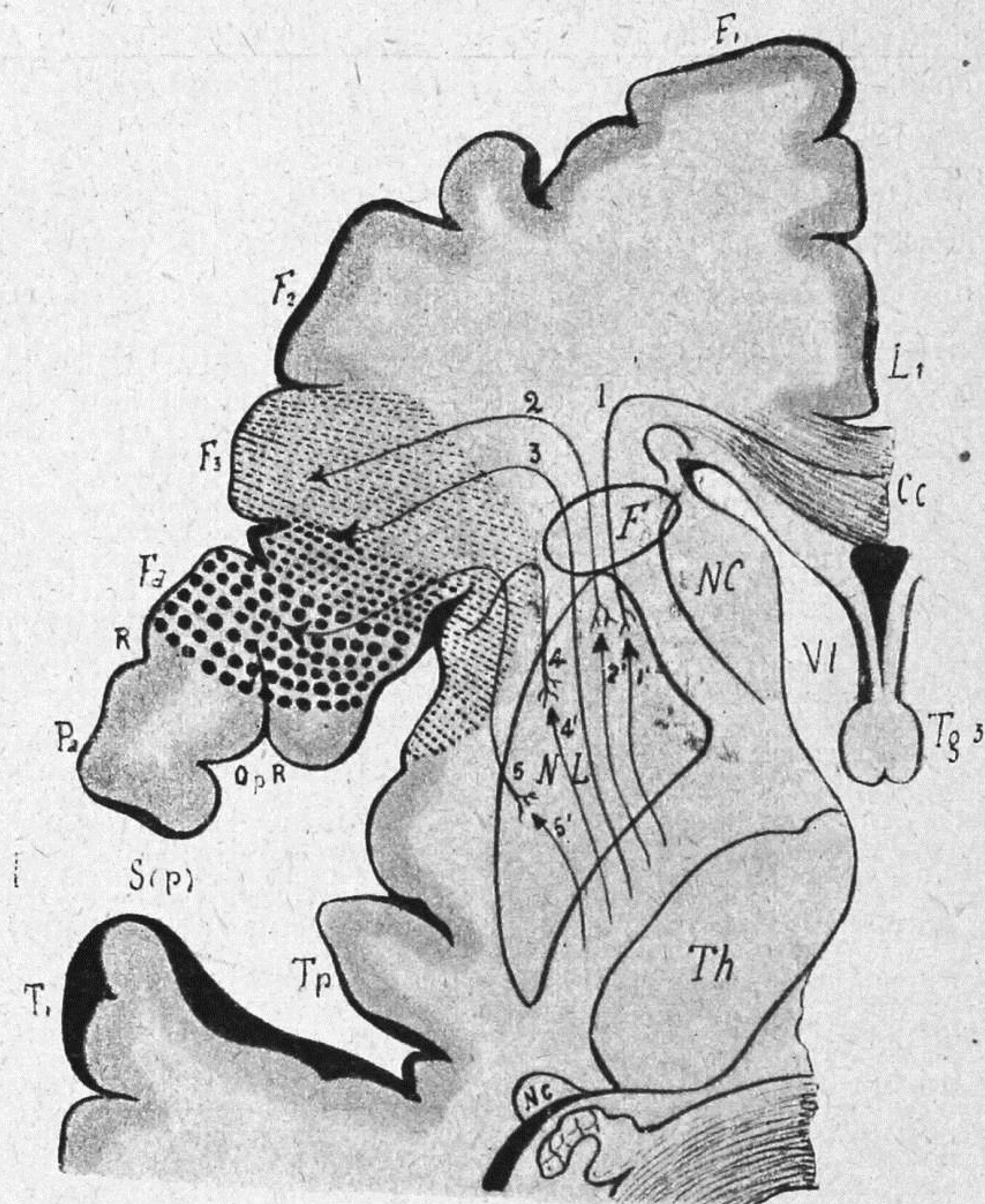


FIG. 1. — Schema (mihi) per comprendere il modo e il meccanismo con cui i neuroni fasico-motori provenienti dalle zone estese di Broca si mettono in rapporto con i neuroni verbo-articolari del *lentiformis*.

Th, *thalamus;* NC., *nucleus caud.;* Vl., *ventric. lateralis;* Cc., *corpus callosum;* OpR., *operculum rolandicum;* NL., *nucl. lentic.*

Dalla F^3 (e dall'*insula anterior*) originano i complessi neuronici fasico-motori 2, 3, 4, passano attraverso la zona suprapraelenticularis F, si mettono in rapporto con i neuroni 2', 3', 4', verboarticolari. Dall'operculum praecentrale (Fa) originano neuroni, 5, di natura mista (fasico-motori e verbo-articolari); essi passano attraverso la Caps. ext. e il Claustrum, si mettono in rapporto con i neuroni di pura natura verbo-articolare, 5, provenienti dal lenticularis. I neuroni fasico-motori, 1, che provengono dalla zona estesa di Broca di destra passano lungo la trave e poi nella zona suprapraelenticularis F (Mingazzinische Feld, Henschen), per penetrare nel nucleo lenticularis sinistro e mettersi in rapporto con i neuroni verbo-articolari. 1'. Un focolaio in F. produce quindi mutismo irreparabile, perchè sopprime tutte le vie fasico-motorie provenienti dall'area destra (attraverso la trave) e sinistra di Broca.

della sola capsula externa produce o afemia (mutismo) o disartria; e propriamente questa ultima fu osservata nelle lesioni circoscritte alla metà posteriore della capsula stessa. Probabilmente in sì fatte evenienze l'afemia è spiegabile con la lesione delle fibre che dalla parte posteriore degli emisferi si

portano alla F_3. Sono queste delle vere afasie di conduzione non rivestite però dei caratteri che volea Wernicke, secondo il quale, sarebbero caratterizzate da parafasie e da perdita della ripetizione (in rari casi ritorna la parola): Henschen fa notare a questo proposito che se la lesione del quadrilatero (di Marie) fosse seguita da disturbi della parola, questi dipenderebbero da lesioni non del lenticolare, come pretende Marie, ma dalla corteccia dell'insula e della capsula externa. Ad ogni modo, secondo Henschen, la lesione della parte posteriore dell'insula non produce mai sordità della parola.

Talvolta si è notato mutismo anche in seguito a lesioni isolate del lobo frontale. Dalle tabelle dell'Henschen risulta infatti che quando si hanno lesioni corticali o superficiali delle F_2-F_3 si può avere come conseguenza un assoluto mutismo. Se poi le lesioni della sostanza midollare sottostante alle F_2-F_3 colpiscono anche le irradiazioni trabeali, allora non solo si ha l'incapacità *assoluta* di parlare ma il mutismo è permanente (ed irreparabile). Affinchè ciò si verifichi, è necessario che sia stato interessato più particolarmente l'istmo midollare, posto sopra e al dinanzi del lenticolare, ed entro cui le irradiazioni trabeali si incurvano in basso. Questo campo cerebrale, importantissimo per le funzioni motrici del linguaggio (fig. 1, F.), io ho chiamato, in considerazione dei suoi rapporti con il lenticolare, « regio praesupralenticularis »; secondo la nomenclatura caldeggiata dall'Henschen, viene oggi denominato campo di Mingazzini (Mingazzinische Stelle oder Feld). Io ho avuto occasione anche nell'ultimo congresso dei neuropatologici tedeschi a Braunschweig (1921) di metterne in rilievo il valore, a proposito di un paziente affetto da afasia motoria rimasta invariata fino alla morte: anche qui era distrutto completamente il campo in quistione. Nella discussione che fu fatta in seno al Congresso mi si obiettò (Quensel) che in questo paziente vi era una lesione anche nel lobo temporale sinistro. Ora questa obiezione avrebbe un indubbio valore, se io avessi preteso di dimostrare per la prima volta con sì fatto reperto la mia tesi, laddove la mia comunicazione avea il semplice intento di confortarla con nuovi argomenti. E questi non saranno mai soverchi, allo scopo di mettere sempre più in rilievo da questo punto di vista l'importanza del lenticularis sinistro, sì che ho creduto opportuno far tesoro di due casi, l'uno di Liepmann e l'altro di Bonhöffer, i quali non figurano nella preziosa raccolta fatta dall'Henschen.

1) Caso III di Liepmann (*Demonstrat. von Gehirnen*, etc. Berliner Gesellschaft f. Psych., 12 an. 1914).

Uomo di 43 anni. Ictus seguito da emiplegia destra e di gravi disturbi della parola; alcune delle parole erano come sovrapposte, molte incomprensibili; altre il paziente non riusciva affatto a pronunziare: sicchè egli dovea fare uno sforzo per farsi capire. La ripetizione delle parole era migliore del linguaggio spontaneo.

All'obductio si trovò, a sinistra quanto segue: lesa lievemente la F_3 nel suo punto di passaggio al g. praecentralis; l'opercula prae- et postcentrale, la metà anteriore della caps. interna come pure la metà anteriore del segmento posteriore della medesima erano completamente recisi; distrutti il claustrum e in gran parte il lenticularis.

Che da questo reperto si possa dedurre, come vuole Liepmann, che una distruzione grossolana della zona lenticolare, anche nelle prime settimane dall'ictus non produca un completo mutismo, è logico. Intanto la disartria qui era gravissima e confinante con l'anartria, come appunto accade nelle gravi offese di questo ganglio.

2) Caso di Bonhöffer *Klin. und anatom. Befunde*, etc. (*M. f. Psych.*, Bd. 35, S. 113-128.).

Il paziente fu colpito in un primo tempo da un disturbo transitorio della parola e più tardi da afasia motoria (tipo Broca). A sinistra si trovarono un rammollimento antico della Trave (compresa) fin quasi allo Splenium, dei 4/5 del g. front. primus e dei due quinti anteriori della F_2, un piccolo focolaio nel segmento anteriore della capsula interna e del lenticolare ed uno negli emisferi parieto-occipitali. (La regione di Broca era integra). Liepmann opina ragionevolmente che la lesione della Trave fosse stata causa del mutismo permanente. Poco importa se egli suppone che qui fossero lese le fibre che dalla zona sinistra di Broca si portano a quella omologa di destra, mentre per me queste fibre (callose) terrebbero attraverso il calloso, il cammino inverso. Questo caso conferma ad ogni modo le vedute che fibre facenti parte del sistema motorio-fasico e provenienti dall'area destra di Broca decorrano attraverso la Trave (anzi attraverso il terzo anteriore) e l'estremità prossimale del lenticularis sinistro.

Io anzi considerando che le lesioni della zona media dell'insula, e de la operculum praecentrale producono gravi disartrie, sì da raggiungere talvolta il carattere dell'afasia motoria, ho conciliato le due dottrine troppo esclusiviste, l'una cioè che ammette l'origine delle fibre fasico motorie esclusivamente dall'operculum praecentrale, l'altra che pretende che esse nascano soltanto dall'area di Broca. Ho sostenuto cioè che queste due zone (parte de l'Insula ed Operculum praecentr.) contengano fibre miste — cioè motorio-fasiche e verboarticolari — che, passando attraverso il claustrum e la capsula ext. giungono al lenticularis e qui si mettono in rapporto con le vere fibre verboarticolari (fig. 1). Perciò la zona estesa di Broca consisterebbe di due parti; l'una (neofiletica) costituita da la F_3 e dall'insula anterior e da cui fuoriescono gruppi (neuroni) di fibre fasico-motorie pure; l'altra (paleofiletica) di cui fa parte la parte media dell'insula e l'operculum praecentrale e da cui fuoriescono gruppi (neuroni) di fibre miste; le une e le altre si metterebbero in rapporto con fibre verboarticolari originanti in zone diverse del lenticularis.

Alcuni hanno sostenuto che la lesione della P_2 e dell'hystmus fra T^1 e P^2 è capace di produrre spiccati disturbi della parola, in quanto che il vocabolario viene del tutto o per lo meno in grado enorme ridotto; altrettanto si è detto pel fascic. arcuatus, il quale dal lobo temporale e dal g. angularis si porta verso F_3; laonde gli stimoli verbali sprigionati da quei due giri non potrebbero però giungere alla zona della F_3, e ciò darebbe luogo al mutismo. Ecco perchè il lobulus parietalis-inferior è stato indicato come centro sensoriale della parola. Henschen però dimostra che questa dottrina non può essere sostenuta, dappoichè la P_2 non ha che fare con l'audizione nè con la visione delle parole. D'altra parte non è vero che una lesione esclusiva della P^2 di sinistra sia seguita da afemia; dappoichè questo effetto è stato constatato, solo quando la lesione è stata più profonda, cioè là dove decorrono altri fasci che, originanti dal g. tempor. supremus o dall'Angularis, si portano verso la

F_3. Perciò le lesioni di P^2 sm producono, ma non sempre, a seconda cioè della profondità della lesione, afemia. Esistono adunque realmente fasci verbali, i quali, come risulta dallo studio delle tabelle analitiche, provenendo dalla T^1 e dall'Angularis si portano nella caps. externa o nella regione subinsularis per raggiungere la regione di Broca; tanto è che si svolge o una grave disartria od afasia motoria, quando essi vengano interrotti. Il loro decorso esatto peraltro non è ancora bene tracciato. Dallo esame dei casi raccolti dall'Henschen si inferisce soltanto che una lesione nella regione retrolenticolare non sempre produce disartria, ed in ogni caso mai afemia; invece questa ultima si manifesta non appena è lesa la capsula externa. Attraverso quale altra via poi i fasci in parola decorrano ulteriormente lungo la corteccia insulare è difficile, secondo Henschen, giudicare.

All'esposizione delle quistioni, che si riferiscono all'afasia motoria è opportuno far seguire quella concernente la sordità delle parole. Secondo alcuni scrittori s'intende per sordità delle parole l'incapacità (pur avendo conservato l'udito ed una sufficiente intelligenza) di comprendere le parole. Definizione, avverte l'Henschen, inesatta, perchè il termine « sordità verbale » si riferisce non solo alle parole, ma anche alle sillabe e alle proposizioni: e perciò qui si scambia la « parola » con il « linguaggio ». Del pari il dire « comprendere » non è corretto, perchè la sordità delle parole abbraccia anche l'udire e la percezione dei toni sillabari, per i quali non è il caso di parlare di comprensione.

Giusta i concetti dominanti in Neuropatologia si devono nella sordità delle parole distinguere clinicamente, secondo Henschen, due forme principali: cioè, *disturbi della comprensione dei toni verbali* e *disturbi della comprensione del senso delle parole* o meglio del senso *del linguaggio*: termine quest'ultimo che abbraccia la comprensione del senso tanto delle parole, quanto delle proposizioni.

Peraltro nello svolgimento di questa funzione si devono distinguere diversi stadî. Ormai infatti è assodato che il primo momento l'udire i toni (die Laute) di diverse altezze, ha luogo nella corteccia dei gyri temporales transversi; essi si differenziano dai suoni delle sillabe e delle parole, in quanto queste sono formate da una raccolta di diversi toni. La percezione e il riconoscimento acustico di questi toni verbali (sillabe), necessita infatti un apparato speciale e speciale memoria per tali suoni così riuniti. Che poi questo apparato (focus) sia posto quasi esclusivamente nella corteccia del g. temporalis supremus di sinistra, lo dimostra il fatto che se questo centro viene distrutto, insorge completa sordità delle parole, dappoichè, allora questi toni vengono percepiti non più come sillabe ma solo come rumori (disturbo della percezione dei toni verbali).

La comprensione (del significato) dei toni verbali coordinati presuppone naturalmente, secondo il concetto dell'Henschen, l'integrità del centro dei toni verbali situato sopratutto in T^1; comprensione che ha luogo in ultima istanza nel resto della corteccia temporale, mediante l'ajuto delle vie associative temporali interne. Le quali, non solo permettono l'interna collabora-

zione dei toni verbali, ma anche congiungono le rappresentazioni ottiche, tattili, ecc., con quelle verbo-acustiche (situate nel lobo temporale) e così, risvegliano la comprensione psichica del contenuto dei toni verbali. La parola formata può infatti essere udita come una parola, senza che l'uditore possa afferrarne il contenuto psichico: noi possiamo ripetere lunghe parole senza afferrarne il contenuto; e questo stadio corrisponde all'afasia sensoriale transcorticale di Lichtheim. Ciò corrisponde in parte ai concetti di altri scrittori, poichè Monakow e Liepmann distinguono: la sordità dei toni verbali, dalla sordità del senso delle parole. Vi è adunque un complesso di disturbi del linguaggio recettivo (acustico), e che consiste in ciò che i toni non sono afferrati come una concezione psichica (senso): disturbo che si potrebbe chiamare asimbolia delle parole (verboasimbolia). Perciò, i toni verbali hanno bisogno, per essere compresi nel loro significato, di tre apparati disposti a tappe, scaglionati in varie zone del lobo temporale: cioè, nei giri temporales transversi (centro dell'audizione), nei 2/3 posteriori della corteccia di T[1] (centro della percezione dei toni verbali) e nel resto della corteccia (temporale) insieme a la sostanza midollare corrispondente (centro del senso delle parole) (fig. 2).

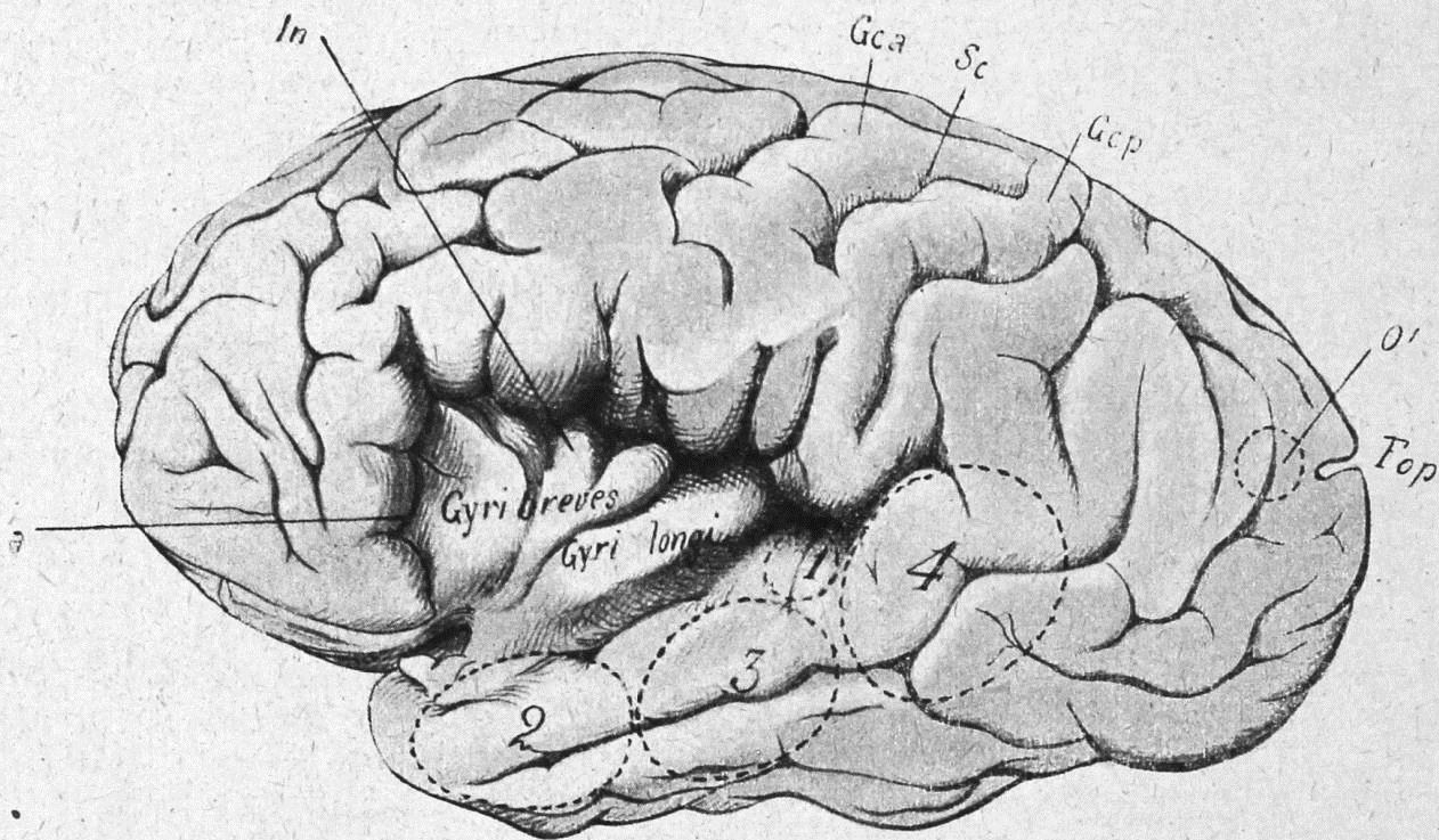


FIG. 2. — Schema (Henschen) dei centri (foci) destinati alla recezione dei vari componenti le immagini acustiche del linguaggio: 1, giri temporales transversi (centro dell'audizione): 2, estremo anteriore del lobo temporale (centro delle immagini acustiche musicali), 3, parte media dei gg. tempor. supremus et medius, centro delle rappresentazioni acustiche e della conglutinazione delle sillabe e del loro agglutinamento; 4, terzo posteriore dei detti giri, centro delle rappresentazioni acustiche e della conglutinazione delle parole e delle frasi. O^1.

E poichè in questa coordinazione o sintetizzazione dei toni verbali si possono sequestrare due toni sillabari, rispettivamente questi possono andare perduti, così si può teoricamente postulare un centro per la agglutinazione dei toni verbali, diverso dal centro dei toni sillabari. Henschen ricava appunto ciò da uno dei miei casi, in cui eravi bilateralmente distruzione del 3° poste

riore del g. tempor-supremus ed il paziente era capace di dire molte parole monosillabiche; orbene qui era distrutto d'ambo i lati soltanto il terzo posteriore del detto giro. Si è perciò obbligati a ritenere che la reviviscenza de le monosillabe era qui mantenuta ma che la conglutinazione delle medesime non era possibile, e ciò in conseguenza delle lesioni del terzo posteriore del g. temporalis superior, il quale rappresenterebbe nella evoluzione del linguaggio un centro più alto. Ecco perchè nelle lesioni della parte media del T^1, le parole emesse sono incomplete e risultano solo di monosillabi o le sillabe riescono trasposte e le parole deformate. È quindi logico ritenere che nelle lesioni di questa porzione della T^1, sieno posti gli elementi necessari alla formazione delle parole e nelle lesioni della parte posteriore della medesima quelli per la formazione delle frasi.

Henschen insiste sul fatto che l'udire il tono verbale sia diverso dal terzo momento, cioè dalla comprensione del senso della parola (e quindi due centri); il che si deduce dal fatto che talvolta un paziente (come in un caso riferito da Henschen) afferra semplici toni o parole corte, come cane e gatto, ma non riesce ad agglutinare le altre più lunghe. Ecco perchè un malato di Henschen comprendea dei comandi semplici, ma non parole più lunghe o toni verbali complessi: difatti le parole lunghe (bi - tri - plurisillabiche) constano di una serie di toni del tutto divisi e i più diversi. Ora affinchè una parola abbia un contenuto psichico, i toni sillabari devono essere coordinati in una certa serie, con una determinata accentuazione dei toni, con una determinata durata delle diverse sillabe e poi subito trattenuti nella memoria e collegati con il resto della corteccia cerebrale.

Risulta pure dall'analisi dell'Henschen non solo che l'agrafia spontanea non accompagna sempre l'afasia sensoriale, come alcuni pretendono, ma che un'afasia motoria grave o anche una disartria (come il mutismo) di origine frontale (lesione del lobo frontale) sono lungi dal produrre per sè qualsiasi sordità delle parole (come vorrebbero Wernicke, Dejerine e Monakow), eccetto il caso che la lesione abbia agito sul g. temporalis supremus sinistro. Il fatto che nella parziale sordità delle parole spesso la T^1 di sinistra è completamente distrutta, mentre la ripetizione delle medesime è rimasta immune, mostra che questa ripetizone ha luogo per mezzo della metà destra del cervello. Ciò, come abbiamo avvertito, accade infatti anche se tutte le vie associative fra la T^1 di sinistra e la F_3 del medesimo lobo sono scomparse. Se invece accada che la T^1 sinistra sia solo parzialmente distrutta, e si produca quindi afasia sensoriale parziale, mentre sono rimasti immuni i detti fasci associativi, allora non si può decidere se la ripetizione delle parole si ottenga mediante l'ajuto del resto della metà sinistra della T^1 rimasta immune, o con quello della porzione omologa dello stesso giro di destra.

Dall'analisi dell'Henschen scaturisce del pari ancora una volta ribadito il concetto, cui la nostra scuola ha dato sempre ripetuti impulsi, cioè che una parziale sordità delle parole di regola non guarisce completamente se la T^1 di sinistra è completamente distrutta: ciò dimostra che la capacità di comprendere il senso delle parole è bilaterale. Da ciò deriva che la metà destra del cervello, quando sia completamente distrutto il giro temporale superiore

sinistro, può assumere solo incompletamente l'ufficio di supplente. Il lobo temporale destro quindi mostra la sua inferiorità per quanto concerne la sua funzione verbale, analogamente alla F_3 destra in rapporto al linguaggio parlato.

Una serie assai importante delle analisi dell'Henschen si riferisce alla vexata quaestio dell'agrafia. Dopo le obiezioni che specialmente Dejerine avea sollevato contro la dottrina di un centro completamente autonomo della scrittura, quale era stata sostenuta dall'Exner, sembrava che ormai non fosse più il caso di ulteriori discussioni. Ma le ricerche del neurologo svedese lo hanno portato a ritenere che esiste realmente sul piede del g. frontalis secundus (della F_2) di sinistra un vero e proprio focus, il quale, senza essere del tutto autonomo, dirige esclusivamente i movimenti della scrittura: ed è perciò da considerarsi un centro di dignità più elevata di quello che serve ai movimenti delle dita e della mano (la corteccia della limitrofa circonvoluzione frontale ascendente). Non altrimenti accade dell'area di Broca, che rappresenta un centro psichico più alto rispetto a la corteccia del terzo inferiore della F_a, dalla quale si sprigionano soltanto gli impulsi ai movimenti necessari per emettere le parole. Che anzi come esiste, per lo meno fino al putamen, un fascio indipendente fasico-motorio, originante dall'area sinistra di Broca, così Henschen postula un fascio efferente per la scrittura, originante dal piede de la F_2 de lo stesso lato.

Egli nota come lo scrivere sia un complesso di alte funzioni cerebrali psichico-meccaniche fra loro collegate, le quali (nell'uomo colto) servoro a lo scopo di esprimere i pensieri anche per questo mezzo. Ed invero affinchè lo scritto abbia un contenuto normale, è necessaria condizione (oltre ad avere un pensiero logico), che il cervello de l'autore possegga la capacità di vedere le forme delle lettere e rispettivamente delle sillabe; queste trasformare in rappresentazioni ottiche, più specialmente delle forme dello scritto: infine mettere in collegamento il significato psichico di sì fatte forme verbo-ottiche con determinate rappresentazioni di obietti e con determinati oggetti dei pensieri o del mondo esteriore. Oltre ciò, poichè lo scrivere s'impara mediante la lettura e con la cooperazione del senso verboacustico, così questo ultimo ha il suo raggio d'influenza anche per la scrittura. D'altra parte non bisogna dimenticare che alla funzione dello scrivere cooperano pure le coordinazioni degli atti; onde anche i disturbi aprassici rappresentano un elemento che può concorrere a la agrafia. E poichè il linguaggio espressivo (motorio) è, specialmente nelle classi incolte, in stretti rapporti con lo scrivere, così anche i disturbi della parola espressiva (cioè delle rappresentazioni cinestesiche della parola) possono condurre all'agrafia. Infine, siccome lo scrivere è un movimento della mano, così può ogni disturbo del movimento stesso produrre un disturbo dello scritto. L'agrafia adunque è conseguenza di diversi disturbi elementari; di qui si comprende, come già poc'anzi avvertiva, che non si può parlare di un centro grafico in sensu strictiori. Ciò è lecito, per Henschen, solo se si ammette che, in conseguenza de l'apprendere lo scritto, vengano esercitati alcuni gruppi di cellule nervose, in modo da formare un membro autonomo ne la catena dei meccanismi necessari de la scrittura.

Però non tutti i disturbi dei suddetti componenti si caratterizzano come agrafia. Nè i disturbi delle più alte funzioni psichiche, nè quelle dipendenti dalle funzioni corticali dei giri centrali (del centro dei movimenti della mano) o delle conduzioni periferiche (da questo centro alla mano) e così pure neanche i disturbi delle funzioni ottiche fisiologiche dovuti a lesioni dell'occhio, e producenti impossibilità di scrivere, vengono inquadrati nel concetto della agrafia.

Secondo Henschen perciò si devono ammettere necessariamente (fig. 3) le seguenti forme di agrafia: una da lesione angolare [disturbi del centro della lettura (g. angularis) e delle sue vie ab- e adducenti]; una da lesione temporale (disturbo del centro acustico della parola e delle sue vie nel lobo tempo-

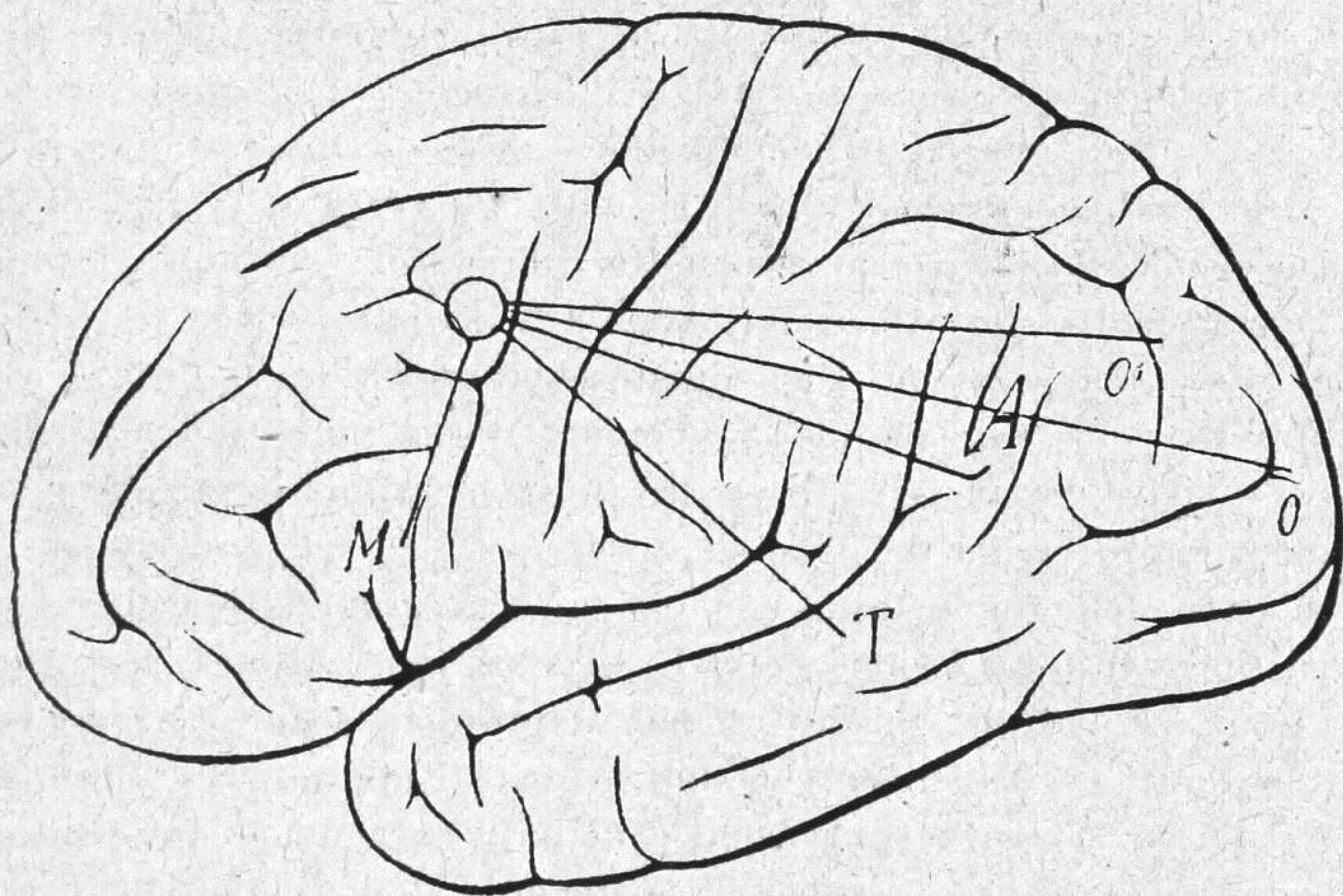


FIG. 3. — Schema dei fattori (componenti) i quali concorrono da varie zone dell'encefalo a costituire il *focus delle immagini grafiche* riunendosi nel piede della F_2 sin.:
O[1] componente occipitale (ottico); sede delle rappresentazioni delle immagini ottiche delle parole;
O, componente costituito dai ricordi delle percezioni delle immagini visive;
A, componente formato dalla sede del riconoscimento dei simboli grafici;
T, componente verbo acustico e
M, componente prassico delle immagini grafiche.

rale); una (parietale) prassica, dipendente da un disturbo delle rappresentazioni stereognostiche per lesione della P_2. Oltreciò Henschen ammette altre due forme di agrafia, che non hanno riscontro ne le classificazioni fin'ora accettate. Egli infatti non crede che il ricordo delle rappresentazioni ottiche delle parole sia posto nella stessa sede che serve a riconoscere il significato dei simboli scritti. Ed in verità il fatto che talvolta in seguito a lesione dell'Angularis e alla consecutiva coecitas verborum, ora esiste agrafia ora invece manca, sembra si possa spiegare solo per mezzo di un'ipotesi di un centro mnemico de le rappresentazioni grafiche separato dal centro della lettura che risiede nell'angularis. Egli sostiene l'esistenza di un centro corticale destinato a le rappresentazioni delle immagini ottiche delle parole; secondo i dati

dei (pochi) casi finora acquisiti nella letteratura (Henschen) esso sarebbe situata nella parte dorsale del lobo occipitale (Henschen lo denomina O^1) — in vicinanza del punto di confluenza della estremità posteriore della Fiss. interparietalis e della Fiss. parieto-occipitalis; perciò la lesione del punto O^1 dà luogo ad agrafia che merita il nome di occipitale. E poichè il centro sudetto è posto in vicinanza tanto del centro corticale della lettura (g. angularis) quanto della corteccia del lobo occipitale destinata al riconoscimento visivo degli oggetti, così si spiega perchè spesso — ma non sempre — si associno fra loro disturbi provocati dalle offese dei medesimi, cioè, cecità psichica, cecità dello scritto (alexia) e agrafia occipitale.

L'altro punto originale messo in rilievo dall'Henschen nelle sue analisi si è appunto che nelle lesioni insulo-gangliari si produce non di rado agrafia; lesione in cui è quasi sempre coinvolta la capsula externa, mentre spesso rimangono immuni la corteccia insulare o il lenticolare; a questa forma Henschen dà il nome di agrafia da conduzione. Secondo lui detta capsula contiene fibre, le quali conducono al centro della scrittura (F_2) gl'impulsi ottici e acustici e cioè dalla corteccia verbouditiva la parola udita (la lesione della quale dà agrafia sotto dettato) e dall'Angularis la parola letta (la cui lesione dà acopia). Essa (capsula) quindi acquisterebbe un valore fin'ora sconosciuto, come conduttrice cioè degl'impulsi provenienti dalla rievocazione delle immagini uditive e visive destinate a provocare tanto la rappresentazione cinestesica delle parole, quanto quella dei simboli grafici.

Ma un'altra delle importanti conclusioni, cui giunge Henschen, si è che se l'afemia dipendente da lesione della F_3 di sinistra si associa, nei primi tempi dopo l'ictus, ad agrafia, questo ultimo disturbo in seguito scomparisce ove la lesione si limiti esclusivamente a detto giro. Eppure fin'ora, in armonia con la dottrina di Wernicke-Lichtheim e di altri, era quasi assiomatico ripetere che, quando l'agrafia si svolge in compagnia dell'afemia, quella è conseguenza diretta di questa, cioè della lesione del piede del g. frontalis tertius sinistro e della sottostante sostanza midollare. Secondo Wernicke e Dejerine, cioè la lesione subcorticale (midollare) produrrebbe quindi afasia pura (senza agrafia); mentre quella corticale, limitata alla corteccia della F_3 darebbe luogo all'afasia detta di Broca, cioè associata ad agrafia. Henschen combatte con energia sì fatta opinione, poichè l'esame di ben 55 casi gli ha rivelato che queste due forme, la prima e la seconda, non sono rispettivamente in rapporto con lesioni midollari e corticali, chè anzi è proprio l'opposto: dappoichè e nella maggior parte delle lesioni, tanto corticali quanto corticomidollari della F_3 che si riscontra un' « aphasie pure », mentre, invece, le lesioni solo della sostanza midollare (sottocorticale) dànno luogo ad un'afasia di Broca. Se adunque la forma di afasia motoria prodotta da lesione midollare si svolge generalmente con agrafia, è verosimile, secondo Henschen, che ciò dipenda dal fatto che, essendo sì fatte lesioni profondamente situate, vengono ad essere offese simultaneamente le fibre conduttrici (grafiche) che dalla pars opercularis della F_3 di sinistra si portano al piede della F_2; si tratterebbe quindi di agrafia da conduzione.

Lo studio dei disturbi (fasici) della lettura è stato anche oggetto di profondi studi da parte dell'Henschen. La lettura abbraccia dapprima la capacità di vedere la forma dei segni scritti, poi di riconoscerli ed identificarli con le lettere, con le sillabe e con le parole già note. Ma affinchè la lettura abbia un significato, è necessario, secondo Henschen, che le imagini ottiche delle parole sieno trasformate, cioè integrate (a seconda l'immagine dell'obietto) con le corrispondenti rappresentazioni tattili, gustative, acustiche e così via. Tali trasformazioni avrebbero luogo nel girus angularis, e così l'immagine verbale ottica priva di senso diventa un fenomeno allopsichico, il quale emerge come simbolo cosciente delle figure ottiche esteriori (oggetti o rappresentazioni).

Ed invero nei pazienti colpiti intra vitam da cecità delle parole (non delle lettere) si è trovata nella maggioranza dei casi una lesione organica dell'Angularis, specie del suo ramo anteriore; ovvero là dove non vi era alcuna lesione di questo giro, si sono constatate atrofie cerebrali profonde o processi locali che non possono non avere esercitato la loro azione sulla funzione dell'angularis. È noto intanto che vari sono i gradi dei disturbi dislexici: la cecità letterale, la sillabare e la verbale. A questo proposito Henschen avverte che nell'imparare a leggere una lingua, gli engrammi vengono iscritti in speciali cellule nervose de l'area corrispondente cerebrale; per mezzo dell'educazione, le singole cellule o i gruppi cellulari ricevono e fissano successivamente le lettere, poi le sillabe ed in ultimo le parole. Ora nelle lesioni dell'angularis si ha la seguente legge: dapprima vengono distrutte le immagini verbo-ottiche più elevate e più complicate, e così si forma la completa cecità delle parole; più difficile ad aversi è la cecità delle sillabe e delle lettere le rappresentazioni delle quali sono le prime a fissarsi nella ontogenia. Vale a dire, nella dissoluzione della funzione verboottica, si perde dapprima ciò che è più recente e più complesso, più tardi ciò che è più arcaico e più semplice, in armonia con le leggi che regolano qualsiasi dissoluzione di meccanismi formatisi con leggi biologiche (Ribot).

Dalle statistiche compilate dall'Henschen risulta del pari assodato che la cecità delle parole consecutiva a le lesioni della regione dell'Angularis è in genere accompagnata da emianopsia omonima destra, poichè i focolai di regola colpiscono le radiazioni ottiche poste profondamente nella sostanza midollare (sottocorticale). Se i focolai invece sono situati sulla corteccia o quasi dell'Angularis allora insorge cecità verbale senza emianopsia. Emianopsia e cecità delle parole non hanno difatti nulla che vedere l'una con l'altra, sebbene spesso insorgano contemporaneamente in causa dei loro stretti rapporti anatomici. E poichè d'altra parte la cecità psichica non è sempre accompagnata da cecità delle parole, così questa deve considerarsi non come una forma o conseguenza di quella, ma come autonoma e indipendente.

Dalle statistiche suaccennate risulta inoltre che la cecità verbale è talvolta, ma non sempre, associata a sordità delle parole; noi cioè possiamo leggere, senza l'ajuto delle immagini dei toni verbali. Il g. angularis (A) forma infatti a differenza degli altri foci del linguaggio un campo specifico: laonde

nella maggior parte dei casi di cecità verbale, nè quello del lato destro, nè altre parti della metà sinistra (lobo occipitale) possono compensare la cecità delle parole, una volta che questa si sia fissata. L'emisfero cerebrale destro può sì vicariare solo se si tratti di assumere la funzione più elementare del leggere le lettere, ma non quella del leggere le parole.

Come si vede, Henschen torna di nuovo a sostenere l'esistenza di un centro della lettura, quale fu ammesso dal Dejerine; con ciò però non rifiuta la opinione del Monakow e del Wernicke, i quali fanno dipendere i disturbi dislexici esclusivamente dalle lesioni dei sottostanti fasci midollari. Egli infatti avverte che non solo la corteccia dell'Angularis ma anche le vie associative sottostanti costituiscono, non però in modo assoluto, il substratum anatomico per la lettura; e quindi è lungi dal disconoscere il significato di queste vie, alle quali è subordinata la connessione fra la corteccia dell'area visiva e quella dell'Angularis. Se esse vengono interrotte, allora l'immagine della sillaba non giunge fino a questo giro, ed il paziente diventa cieco della parola, come accade nelle lesioni del midollo del lobo occipitale, le quali pure permettono le connessioni fra l'Angularis e il T^1.

Henschen infine nega che lesioni del lobo frontale o anche l'afemia producano cecità dello scritto (alexia); in tutti i casi di lesioni di siffatto lobo si trovano sempre degli argomenti plausibili per convincersi che lesioni contemporanee locali o aventi un'azione generale (cecità psichica, abbassamento dell'intelligenza, sintomi di schock, o azioni a distanza) dànno spiegazione sufficiente della coesistente eventuale cecità dello scritto. Bisogna infatti ricordare che la capacità di leggere è l'espressione di una delle più alte funzioni psichiche, e che può essere facilmente offesa da cause le più lievi.

Chi adesso paragona le concezioni piuttosto sempliciste sul meccanismo delle afasie — quali dominavano nel periodo della scuola di Charcot — con quelle che oggi si vanno introducendo nelle discipline neuropatologiche, dovrà confessare che il lingaggio, inteso nel senso più evoluto, è funzione quanto mai complessa e che è lungi dall'aver trovato una sede geograficamente fissa sulla corticalità cerebrale. Crescono le difficoltà, quando tentiamo, astraendo dalla Clinica, di rappresentarci la quiddità — mi si permetta un nome che fu caro alla Scolastica — di questo fra tutti i patrimoni mentali dell'uomo il più prezioso.

Noi dobbiamo salutare perciò con tanto maggiore entusiasmo il proficuo lavoro dell'Henschen, in quanto che proprio di recente, il dotto neuropatologo di Londra, Sir H. Head, ritornando ai concetti di Jackson, ha diviso, trascurando i risultati dei reperti anatomici, tutte le varie forme di afasia in quattro categorie, cioè:

1) in afasia verbale. Il linguaggio del paziente è ridotto a dire sì e no e a poche frasi stereotipe o a qualche espressione a tipo emozionale. I malati possono ripetere un po' più di quanto riescono a dire volontariamente, ed eseguono qualsiasi comando dato per bocca o in iscritto (questa forma corrisponde all'ingrosso ad una delle varietà dell'afasia motrice transcorticale o ad una forma migliorata di afasia motoria);

2) in afasia sintattica; qui l'articolazione della parola è male equilibrata e ritmo difettoso. I pazienti parlano con rapidità, in jargon o con linguaggio infarcito di difetti parafasici (tuttavia non costantemente) e talvolta omettono le congiunzioni. Nello scrivere, presentano le caratteristiche della così detta scrittura servile. Spesso sono in grado di leggere bene le note musicali e suonare il pianoforte;

3) afasia dei nomi (difetto del ricordo dei nomi e deficienza di comprensione sia del senso nominale della parola sia di altri simboli). I pazienti leggono con lentezza ed incertezza, emettendo parole a carattere parafasico;

4) afasia semantica, in cui esiste una mancanza di ricognizione del significato completo delle parole e delle frasi. I pazienti hanno però perfetta l'intonazione e la sintassi e possono anche denominare gli oggetti correttamente. Nello scrivere spontaneo commettono errori paragrafici.

Non è qui il caso di riportare gli altri attributi che l'Head assegna a ciascuna delle quattro categorie. Ad ogni modo già da questo cenno, trasparisce l'artifizio semejografico che eleva alla dignità di altrettante categorie le varietà dell'afasia sensoriale. Ma ciò che più monta è la labilità degli argomenti sui quali l'Head fonda la sua dottrina. Già e in Italia e fuori, si sono sollevate voci autorevolissime, le quali, con poderosi argomenti sono riuscite a rilevarne i non lievi difetti e i pericoli, nei quali incorrerebbero i clinici che l'accettassero. Io, peraltro, alieno dal ripetere cose già dette, mi limiterò a poche osservazioni.

Head (*on Aphasia*, etc., The Brain, 1920) parte dal concetto che i disturbi afasici consistono soltanto in disordini nell'espressione simbolica del pensiero, ammettendo così una specie di divisione netta fra i processi specialmente ideativi e le funzioni delle parole destinate ad essere, diciamo così, una semplice e meccanica manifestazione. Opinione troppo recisa e non consona alle varie forme di afasìa che da Broca e da Wernicke in poi, la Neurologia ha così felicemente discriminate. Si potrebbe fino ad un certo punto accettare sì fatta concezione per l'afasia motoria pura; non per l'afasia sensoriale, la quale, anche in alcune varietà incomplete, rivela l'interna e profonda connessione fra rievocazione delle immagini degli obietti specialmente fra il rivivere di idee astratte e il simbolo verbale corrispondente. Ai sordomuti le leggi hanno tolto la completa capacità civile, non perchè incapaci di manifestare con i toni verbali i loro pensieri, ma perchè le concezioni apprese per via visiva e tattile e cinestesica sono impotenti ad edificare quel pingue complesso di concezioni astratte, che la storia dell'evoluzione dell'intelletto umano ci ha insegnato. L'uomo ha diritto di assidersi sull'apice della piramide zoologica soltanto per lo sviluppo dell'encefalo — ha sentenziato Gegenbaur — ma a me sia permesso di aggiungere che in questo sviluppo una buona parte è dovuta al patrimonio delle immagini verbo-acustiche e rispettivamente di una parte cospicua del lobo temporale, le connessioni del quale con il resto del cervello umano, mediante i fasci lunghi di associazione temporofrontali, temporooccipitali, non sono verosimilmente estranee alla funzione altissima, cui questo lobo, in grazia delle sue funzioni verbali, è deputato.

Head sostiene, in armonia con i suoi postulati, che nessuna lesione locale

(della corteccia cerebrale) può colpire il linguaggio e solo il linguaggio. La lesione cerebrale disturba, aggiunge lui, certi processi fisiologici che sono di base agli atti complessi, che noi chiamiamo linguaggio, ma nessuna lesione di tal fatta corrisponde esattamente ad un determinato gruppo di funzioni fisiologiche. Ora, nessun neuropatologo che abbia pratica di afasie potrà mai accettare quest'ultima proposizione. La perdita del linguaggio motorio in malati giovani sanissimi di mente e corpo, che hanno presentato questo sintoma, in conseguenza di una compressione esercitata da un focolaio emorragico traumatico sull'area di Broca e nei quali è ricomparsa la parola appena tolta la sostanza comprimente, costituisce una delle dimostrazioni più eloquenti contro il concetto di Head.

Questi sostiene, in armonia con i suoi postulati, che i disordini del linguaggio da lui osservati non corrispondono a quelli classificati sotto la denominazione di afasia motoria, sensoriale, lexica e così via. Anche a sì fatta tesi non è possibile sottoscrivere, dappoichè il rinvenire spesso ad es. disturbi nella lettura nel quadro dell'afasia sensoriale, o quelli della scrittura quando il paziente è divenuto muto — non toglie al sintoma principale il diritto di dare il nome alla sindrome: a potiori fit denominatio e nella patologia medica s'incontrano simili esempi ad ogni piè sospinto.

Aggiungasi che nel comune linguaggio medico, le denominazioni afasia sensoriale, motoria, totale, grafica, etc., richiamano subito alla mente la sede della lesione nell'encefalo; ed il modo con cui le sindromi corrispondenti si sono svolte offre dei saldi argomenti per ben giudicare anche de la natura del male. Pur troppo la classificazione proposta dall'Head ci toglierebbe bruscamente questo patrimonio acquistato lentamente con tanto concorso di esami minuti e di più minuti reperti, sostituendone un'altra, senza caratteri ben definiti e priva di basi anatomopatologiche. Vero è che nella maggioranza dei casi, appunto perchè le lesioni sono generalmente assai estese, i processi arterio-sclerotici dell'encefalo contribuiscono a rendere più sensibile questa molteplicità di disturbi. Ma da ciò ad attribuire la decadenza mentale esclusivamente all'arteriosclerosi corre un gran tratto. Nella pratica militare ho avuto occasione di osservare (durante la guerra) più di un giovane paziente colpito da afasia sensoriale consecutiva a lesione traumatica del lobo temporale sinistro, e in cui era ravvisabile un deficit mentale anche con grossolani saggi mentali.

D'altra parte Head tiene poco conto delle forme pure delle varie afasie. Non vi è clinico, il quale non abbia osservato intra vitam (e confermato al tavolo anatomico) pazienti affetti da semplice impossibilità di dire una parola qualsiasi, mentre era perfetta la comprensione dei discorsi, degli atti e dei gesti; mirabile la capacità dei ricordi passati e recenti, come si desume dai loro scritti, e conservata la capacità di scrivere e di ben calcolare. La letteratura è ricca di storie cliniche di pazienti di tal fatta, come lo è di coloro, che sono in grado di parlare correttamente, di capire qualsiasi discorso e di scrivere bene, mentre non riescono a comprendere quanto essi stessi hanno poco prima scritto e con senso (cecità verbale pura).

È doloroso a questo proposito di constatare come H. Head confonda l'afa-

sia amnestica con l'afasia motoria. Afferma egli che gli afasici possono pronunciare, specialmente per mezzo di circonlocuzioni, frasi e proposizioni, se si trovino sopratutto in istato eccezionale, mentre è diminuita la capacità di evocare le parole volontariamente; quasi non abbiano perduto le immagini o la memoria delle parole e soltanto non possano utilizzarle. Ora, qui si confonde un fenomeno transitorio (amnesia nominum), spesso premonitorio di forme afasiche più gravi, con l'afasia motoria vera e propria. Nel primo caso infatti basta pronunciare al paziente il vocabolo, perchè lo ripeta bene; laddove è noto che nella seconda evenienza tutti gli stimoli acustici, grafici e prassici, messi in opera perchè il paziente parli, a nulla approdano. E appunto l'immagine interiore della parola che è andata perduta, tant'è vero che l'ingegnoso esperimento di Proust-Dejerine serve mirabilmente (e quasi sempre) a discriminare la sede corticale da quella sottocorticale (midollare) dell'afasia motoria. Nella prima, in cui è lesa la sede delle rappresentazioni motrici della parola, il paziente si sforza invano di rievocarla internamente; ciò che invece gli riesce nel secondo caso (sono offese le vie efferenti, mentre le immagini verbali sono rimaste integre). Tant'è che, domandandogli di far capire di quante sillabe si componga una data parola, mediante altrettante strette di mano, egli è capace con questo espediente di farlo subito e correttamente.

Il titolo di questa rivista sintetica non mi dà licenza di discutere le vedute di un'altra scuola che concepisce i così detti centri della parola quali punti di concentrazione di elementi funzionanti sparsi nelle più diverse parti della corteccia cerebrale. Sì fatte vedute tendono ad abbassare sempre più la dignità dei foci del linguaggio, mentre per l'Henschen e per altri, le formazioni che costituiscono alcuni almeno dei medesimi sono sufficienti, come engrammi, ad elaborare il loro contenuto, senza il concorso di altri neuroni.

Secondo Henschen, ogni cellula ed ogni complesso di cellule viene ad acquistare, per mezzo dell'educazione, una speciale attitudine biologica, non solo a ricevere ciò che ha imparato, formando così il substratum delle così dette immagini ottiche, acustiche o tattili, ma anche a conservarle e in seguito identificarle con nuove impressioni sensoriali. Applicando ciò alla dottrina dell'afasia, se ne deve dedurre che le cellule cerebrali hanno la proprietà di accogliere le impressioni verbali in forme speciali acustiche e ottiche, e di conservarle per lungo tempo. Esse vengono caratterizzate come immagini verbali acustiche ed ottiche e si mettono in rapporto con le rappresentazioni reali corrispondenti, formandosi così il mondo del linguaggio. Che anzi tutto il materiale anatomico del linguaggio dimostra che esiste un'enorme plasticità e capacità di adattarsi delle cellule cerebrali alle più alte funzioni psichiche della più diversa specie ed altezza, come pure ad una più adatta educazione e ad una sistematica istruzione. Da questo punto di vista Henschen ritiene, in armonia con i concetti sostenuti dal Bianchi anni or sono, che il cervello destro trovandosi ancora in grado assai basso di sviluppo, presenta un campo coloniale dotato di innumerevoli cellule nervose assai poco educate, e che su questo terreno vergine può crescere forse una messe spirituale.

Come si vede, qui si tende ad assegnare nella funzione del linguaggio, un valore massimo ad elementi cellulari (nervosi), circoscritti in determinate regioni.

Come sempre accade, quando si pretende dall'esame dei fenomeni penetrare, per dirlo con frase kantiana, in quello dei noumeni, è facile cadere in petizioni di principio. Ecco perchè per ora è più vantaggioso contentarsi, senza volere essere agnostici, dell'acquisizione dei fatti. E difatti mentre le costruzioni aprioristiche di molti scrittori hanno costituito piuttosto un elemento di arresto di quello che un progresso per la dottrina dell'afasia, vi sono oggi, osserva Henschen, parecchi scrittori, i quali, non oltrepassando le ben vietate barriere dell'obiettivismo, hanno avuto una parte molto brillante nello sviluppo della dottrina dell'afasia. Mi sia lecito rilevare che il neurologo svedese pone fra questi scrittori, d'accanto a Liepmann, me e i numerosi miei collaboratori, più particolarmente Giannuli, Beduschi e Romagna-Manoja. Appunto perchè la nostra scuola si è sempre inspirata a sì fatti principî in armonia con l'aforisma scritto in testa al suo volume «Res manent», mi è caro riportare le parole dell'Henschen, il quale proclama che «die italienische Schule Mingazzinis baut auf Tatsachen».

II.

OSPEDALE PROVINCIALE DI CAGLIARI, diretto dal prof. G. SANNA-SALARIS

Contributo clinico e anatomo-patologico all'emiatrofia cerebro-cerebellare crociata acquisita

per il dott. prof. CARLO TODDE, libero docente primario.

Nella letteratura sulla emiatrofia cerebro-cerebellare crociata sono poche le osservazioni e di queste spesso si trovano brevi notizie.

Ne riferiscono il Wike, il Turner, lo Schröder von der Kolk, il Virchow, il Weber, lo Charcot, il Rosenthal.

Il Funaioli ne pubblica un caso.

Si tratta d'un soggetto affetto da frenosi epilettica. A tre anni cominciarono a comparire i fenomeni di paralisi sotto forma di emiplegia destra. Dopo la paralisi si svilupparono le convulsioni decisamente epilettiche e quindi la atrofia relativa degli arti di destra.

L'autopsia rilevò oltre che l'idrocefalo unilaterale interno l'atrofia dell'emisfero cerebrale sinistro. A questa riduzione di volume partecipò il peduncolo cerebrale sinistro e la metà omonima del ponte di Varolio, nonchè la metà destra del cervelletto.

Il Martinotti cita il caso d'una ragazza di 21 anni frenastenica, che nella infanzia aveva avuto accessi epilettici sostituiti poi d'accessi d'agitazione. Morì in seguito ad un'affezione polmonare.

All'autopsia venne rilevato quanto segue: lato destro del corpo con muscolatura atrofica, accorciamento dell'arto inferiore dello stesso lato. Emisfero

destro di sviluppo normale (gr. 590 di peso), emisfero sinistro atrofico (gr. 110), tutte le sue circonvoluzioni atrofiche, quelle dell'insula scomparse, il corpo striato ed il talamo ottico sono appena metà di quelli di destra, il peduncolo sinistro è completamente atrofico; di molto ridotta è la metà sinistra del ponte e la piramide corrispondente; la sostanza bianca dell'emisfero è quasi scomparsa.

L'emisfero cerebellare destro ha un volume d'un terzo minore del sinistro, la sostanza vi è notevolmente ridotta.

L'esame istologico mostra sempre più le connessioni tra un emisfero del cervello e quello del latò opposto del cervelletto.

Uno studio anatomo-patologico di tre casi trovo per opera di F. W. Mott and A. F. Tredgod. Nel primo caso era atrofico tutto l'emisfero sinistro in seguito a una lesione primitiva dei gangli della base corrispondente.

Negli altri due vi era atrofia corticale localizzata prevalentemente nella zona motrice sinistra, risultante nell'uno da occlusione di un ramo della silviana e nell'altro da occlusione della grande vena anastomotica che sbocca nel seno longitudinale superiore.

In tutti e tre i casi esisteva sclerosi del fascio piramidale e nel midollo cervicale e lombare diminuzione numerica delle cellule radicolari anteriori.

Nel caso in cui erano lesi primitivamente i gangli v'era inoltre emiatrofia del cervelletto corrispondente al peduncolo superiore del lato opposto alla lesione cerebrale. Particolarmente interessante è il reperto microscopico riguardante la corteccia cerebrale e cerebellare, avendo gli Autori osservato che lo stato delle fibre tangenziali e l'intreccio interradiale può essere ben sviluppato nonostante la scomparsa delle grandi cellule piramidali e la grave atrofia del sistema delle fibre di proiezione corticofughe.

L'atrofia delle fibre tangenziali si verifica soltanto quando all'epilessia si aggiunge la demenza.

Anche l'Hevervek ha esaminato due casi d'emiatrofia del cervello.

Le circonvoluzioni dell'emisfero atrofico sono ridotte. Si vede dapertutto la diminuzione degli elementi nervosi, l'aumento della nevroglia, corpi callosi ridotti a una lama sottile, diminuzione di volume del cervelletto del lato opposto. In un caso si aveva degenerazione dei fasci piramidali.

Questi due cervelli provenivano da malati affetti d'emiplegia congenitale (malattia di Little).

Anche Marchand riporta un caso di emiatrofia cerebrale ed emiatrofia ce rebellare crociata in un imbecille epilettico.

Si tratta di un soggetto che nella giovane età sofferse di meningite, che determinò un arresto di sviluppo. Questo arresto si mostrò più pronunciato dove la meningite è stata più intensa.

L'emisfero cerebrale colpito fu il sinistro e si ebbe un emiatrofia cerebellare destra. Sul lobo cerebellare atrofico le meningi non presentavano alcuna lesione.

Nel caso di Firth e Ledingham si tratta di un fanciullo rimasto emiplegico destro dopo una crisi convulsiva sopravvenuta quando egli aveva sette mesi e morto a un anno da meningite.

Emisfero sinistro piccolo e scleroso con sostanza grigia corticale in gran parte distrutta.

Il caso di Medea riguarda un fanciullo idiota ed epilettico, affetto da mal di Pott.

All'autopsia, l'emisfero sinistro del cervello si presentò più piccolo che l'emisfero destro, a sinistra microgiria e consistenza molle della massa cerebrale. L'emisfero destro del cervelletto è più piccolo del sinistro. Segue il reperto istologico.

Il caso di William concerne un idiota emiplegico destro ed epilettico, morto nell'ospedale a 26 anni di età.

L'autopsia fece rilevare una considerevole emiatrofia cerebrale sinistra e cerebellare destra.

Page May poi illustra un caso di emiatrofia del cervello con ripercussioni su tutto il nevrasse.

Il cervello apparteneva ad un uomo di 36 anni che sin dalla prima infanzia presentava idiozia con emiplegia a sinistra. Il deficit mentale era andato sempre più aumentando, associandovisi sin dai primi tempi convulsioni epilettiche o epilettiformi. Venuto a morte l'individuo, l'autopsia e l'esame istologico dei tagli seriali dell'encefalo e del midollo spinale misero in luce quanto segue:

Lesione vascolare dell'emisfero cerebrale destro comprendente principalmente la regione corticale centro-parietale di destra, parte dei lobi frontale e temporale e porzione dei gangli basali; atrofia o arresto di sviluppo del fascio piramidale destro e di altre formazioni del mesencefalo, del ponte, del bulbo e del midollo spinale; atrofia dell'emisfero cerebellare opposto (sinistro) con alterazioni anche dei suoi nuclei e dei suoi peduncoli; atrofia della metà sinistra del midollo spinale; diminuzione del numero delle cellule motrici principalmente nei rigonfiamenti cervicale e lombare, ecc. L'A. preferisce la denominazione di microgiria a quella di emiatrofia o emiagenesia cerebrale perchè queste non implicano il mancato sviluppo o l'atrofia delle altre parti del cervello e in genere del nevrasse, anche lontane dal punto della massima lesione; fatti invece che sempre si riscontrano in simili casi.

Da ultimo cito un altro caso del Medea.

L'A. presentò alla Società Lombarda di Scienze Mediche e biologiche di Milano nella seduta dell'8 aprile 1921 un cervello con una spiccata atrofia del l'emisfero sinistro in toto e con evidente poroencefalia in rapporto alla regione insulare rolandica. Esisteva inoltre un'atrofia cerebellare destra, cioè controlaterale.

Trattavasi di un ragazzo di 12 anni che aveva avuto o nella vita intrauterina o più probabilmente all'età di 3 mesi un processo di meningo-encefalite che determinò l'arresto dello sviluppo dell'emisfero cerebrale corrispondente e la poroencefalia. Oltre a ciò all'autopsia esisteva un'ampia cisti che era stata aperta dal chirurgo, al quale l'A. aveva sottoposto il caso a cagione di continui attacchi epilettiformi, iniziantesi dall'arto superiore destro e specialmente della mano. Si era fatta diagnosi di epilessia Jacksoniana con emiparesi destra da pregressa encefalite (con presenza di cisti aracnoidea ?) ed infatti al tavolo

chirurgico si trovò un'ampia cisti che venne in parte vuotata, in parte asportata.

Da questa breve rivista della letteratura che non ha alcuna pretesa d'essere completa, si può ad ogni modo rilevare che l'emiatrofia cerebro-cerebellare crociata è difatti poco comune.

Mi sembra perciò giustificato di riportare e ritrarre qui un nuovo caso, che io stesso ebbi occasione di osservare; e ciò tanto più, perchè si tratta d'un re perto veramente classico.

Pi. Andrea da Scano Montiferro (Cagliari), di anni 25, mendicante, celibe.

Entrato nell'ospedale il 31 ottobre 1919 con diagnosi di deficiente di mente, cerebroplegico, epilettico.

Anamnesi. — Un cugino paterno è epilettico. Chi l'accompagna informa che nell'infanzia (circa 15 anni fa) fu colpito da emiplegia e che da allora datano gli accessi epilettici di cui soffre ed il grave indebolimento mentale. Da circa 15 giorni poi è divenuto violento ed impulsivo, scaglia pietre contro i passanti, si avventa contro le persone della sua famiglia, morde, scappa di casa, sciupa tutto quanto gli capita fra mani.

Il ricoverato dice che fu partorito prematuramente, trovandosi la madre in forti patemi d'animo per la morte del proprio marito.

Gli accessi epilettici sarebbero sorti sin dalla prima infanzia e furono ritenuti conseguenza di verminazione. L'emiplegia, stando sempre a quel che espone il Pi. sarebbe sopravvenuta alla età di circa 5 anni.

Esame obiettivo. — Costituzione fisica robusta, sviluppo scheletrico regolare nella metà sinistra, statura bassa, stato della nutrizione discreto. Tipo del cranio subdolicocefalo. Marcata asimmetria cranica e facciale.

Infatti la metà destra del cranio apparisce in complesso meno capace, più appiattita della metà sinistra, che è più convessa. Così lo scheletro della metà destra della faccia mostrasi rimpicciolito, atrofico. Orecchio destro più addossato al cranio del sinistro.

Niente agli occhi e denti.

Nel tronco si nota atrofia della muscolatura e delle parti scheletriche di tutta la metà destra, più accentuatamente però all'arto superiore.

Sensibilità generale normale a sinistra, diminuita a destra.

Acutezza visiva buona d'ambo i lati.

Sensibilità uditiva, olfattiva e gustativa normali a sinistra, diminuita a destra. Così pure quella delle mucose.

Cenestesi normale fuori degli accessi; al sorgere di questi l'ammalato per lo più avverte forte palpitazione al cuore.

Senso dei bisogni organici (fame e sete) normale.

Marcata atrofia della muscolatura di tutta la metà destra del corpo, ma specialmente al tronco ed all'arto superiore. Si ha paresi spastica di tutta la metà destra, più accentuata anche questa all'arto superiore.

Incesso disturbato ed a tipo paretico-spastico.

Riflessi cutanei vivaci; lo sono però di più a sinistra.

Riflessi tendinei esagerati, specie a destra.

Reazione iridea più pronta a sinistra. Va soggetto ad accessi di epilessia. Dinamometria mano destra 0, mano sinistra 35.

Fatti di contrattura agli arti di destra, più accentuati nel superiore. L'esame delle funzioni della vita vegetativa fa rilevare oltre ai disturbi trofici in tutta la metà destra, una leggera aritmia e talora ineguaglianza del polso.

Esame psichico. — Fisionomia triste, scontenta, mimica e contegno normali. Linguaggio un po' lento. Analfabeta.

Percezione rallentata: fuori degli accessi non sembra abbia avuto mai disturbi sensoriali. L'attenzione sia spontanea che provocata è debole. Durante il periodo d'osservazione ebbe tre accessi convulsivi con perdita completa della coscienza; nei periodi intervallari l'orientamento è normale; è presente la coscienza della morbosità dei suoi disturbi accessuali e permanenti. Il corso delle idee è lento, l'associazione mostrasi normale.

Interrogato in proposito dà informazioni sommarie sul suo villaggio, su quelli circonvicini, sulle persone più notabili, sulle risorse economiche del paese; non sa leggere, non conosce le ore sull'orologio, non conosce neppure il valore delle comuni monete di bronzo. Non presenta delirio. La memoria è assai debole.

È quasi costantemente triste, scontento. Allorchè si cerca di metterlo di buon umore ride scompostamente e scherza in modo grossolano e puerile. I sentimenti affettivi e morali sono presenti, ma indeboliti; la religiosità è aumentata.

Gl'istinti di conservazione sono conservati come quelli di riproduzione.

Si è mostrato abulico, si dichiara disposto a star qui anche per lungo tempo; soltanto chiede delle medicine che valgano a guarirlo.

Non ha commesso sinora atti di impulsività, è però irritabile.

Decorso. — Durante il tempo di degenza è stato colto ogni tanto dal male, l'indebolimento mentale è andato lentamente aggravandosi.

A tratti si è mostrao irrequieto, facilmente irritabile, spesso irato, litigioso, violento, puntiglioso, permaloso, prepotente, a volte laceratore ed impulsivo.

Ebbe per due volte sintomi di strozzamento dell'ernia inguinale destra.

Morì il 22 maggio 1921 per affezione polmonare tubercolare.

Reperto necroscopico. — L'autopsia venne eseguita 30 ore dopo la morte.

Rigidità cadaverica scomparsa, stato di nutrizione scadentissimo. La muscolatura degli arti di destra è atrofica, specie di quello superiore, che è arrestato nel suo sviluppo e contratto in flessione.

Calotta cranica asimmetrica. La diploe è scomparsa e lo spessore dei tavolati è assottigliatissimo, in modo da ridursi ad una lamina trasparente specie in corrispondenza dell'unione dell'osso frontale e parietale sinistro.

Aderenze spiccate della dura madre al tavolato interno. Aumento tensione della dura madre. Fuoriuscita abbondante di liquido chiaro al taglio della dura madre che è lievemente opacata ed ispessita.

Le arterie basilari e del circolo del Willis appaiono aplasiche.

Il cervello presenta una configurazione esterna irregolare in quanto che

l'emisfero sinistro è in toto rimpicciolito, ridotto notevolmente di volume quasi a metà in confronto del destro.

Tutte le circonvoluzioni dell'emisfero sinistro e più specialmente quelle appartenenti ai lobi frontale ed occipitale sono atrofiche. In corrispondenza poi del lobo frontale dello stesso lato si nota un avvallamento.

Dilatazione dei ventricoli laterali. La cavità ventricolare di sinistra è maggiormente dilatata. Il liquido è aumentato. L'ependima ventricolare appare ispessito ed in alcun punti mostra piccole granulazioni; molti vasi sottoependimali dilatati e serpeggianti; il foro del Monro ingrandito.

Nei vari tagli metodici del cervello, del cervelletto, dei nuclei della base si nota un notevole spappolamento della sostanza nervosa (l'autopsia, come si è detto, fu fatta oltre 30 ore dopo la morte).

Sostanza grigia, specie dell'emisfero cerebrale sinistro, ridotta e scolorata; nei punti corrispondenti all'avvallamento appare d'un aspetto gelatinoso. La pia madre si stacca con difficoltà, trasportando talvolta del tessuto corticale.

Anche la sostanza bianca dell'emisfero cerebrale sinistro è notevolmente ridotta. Sono pure diminuiti di volume i gangli ottico-striati ed il peduncolo sinistro in confronto di quelli del lato opposto. Partecipa inoltre a questa riduzione di volume la metà sinistra del ponte e piramide corrispondente.

Emisfero cerebellare destro invece più piccolo del sinistro.

Cuore ingrandito, il tessuto adiposo sottoepicardico completamente scomparso.

Intima dell'aorta con qualche squametta calcificata; ventricoli dilatati; miocardio flaccido, scolorato.

Polmoni aumentati di consistenza e scorrendovi su le dita si apprezzano dei noduli che hanno al centro un punticino giallo. I lobi inferiori sono di color rosso-bruno e cosparsi di focolai di bronco-polmonite. I gangli all'ilo sono iperplastici e caseosi.

Milza di volume aumentato, rammollita al taglio di colore rosso-cupo con stroma connettivale poco evidente. Reni rimpiccioliti, aumentati di consistenza, confusione fra sostanza midollare e corticale, che presenta delle striature giallastre.

Fegato lievemente impicciolito, più consistente del normale, alla superficie di taglio appare diffusamente giallastro.

Intestino: mucosa a tratti iperemica, di aspetto ardesiaco, edematoso con rare ulcerazioni isolate.

Diagnosi anatomica: pachimeningite cronica adesiva e meningoencefalite cronica con atrofia dell'emisfero cerebrale sinistro. Idrocefalo esterno ed interno. Emiatrofia cerebellare destra. Tubercolosi polmonare e bronco polmonite.

Miocardite cronica, degenerazione grassa dei reni e del fegato. Tumore cronico di milza. Colite cronica ulcerativa. Epicrisi: bronco-polmonite.

Questo caso che io ho riassunto brevemente dal lato clinico ed anatomopatologico, oltre che essere un esemplare d'emiatrofia cerebro-cerebellare cro-

ciata, dimostra in modo chiaro che l'alto grado d'atrofia dell'emisfero cerebrale sinistro, non solo è dovuto al processo flogistico (meningo-encefalite infantile), ma anche alla compressione moderata, ma continua che il liquido raccolto sotto la dura madre e specie nel ventricolo laterale sinistro, ha potuto esercitare sulle circonvoluzioni e sulla sostanza bianca cerebrale.

Così è facile comprendere come l'emiatrofia cerebellare destra sia determinata dalla lesione cerebrale per le connessioni ormai sapute tra un emisfero del cervello e quello del lato opposto del cervelletto. È da ammettersi poi che l'idrocefalo interno sinistro rinvenuto sia l'effetto d'una ependimite unita alla flogosi dei plessi coroidei. Ed infatti l'autopsia ha mostrato l'ependima ventricolare ispessita con dilatazione dei vasi sotto-ependimali.

Ho da richiamare in ultimo l'attenzione degli studiosi sul fatto degno di rilievo, risultante dalla mia osservazione e da quelle esposte nella letteratura e cioè che l'atrofia cerebrale è nella quasi totalità dei casi localizzata all'emisfero sinistro.

Questa coincidenza così alta è semplicemente occasionale o trovasi in rapporto con qualche fatto speciale ?

Vediamo prima di rispondere a questa domanda se esistono nei sani di mente e nei malati una predominanza in peso ed in volume in favore d'uno degli emisferi cerebrali.

Ricerche sul peso e quindi sul volume degli emisferi cerebrali nei normali e nei mentali furono fatte da diversi autori con risultati però contradittori.

Così il Luys in un suo studio statistico venne alla conclusione che i due emisferi cerebrali, sebbene agiscano all'unisono in molte funzioni, godono pure d'una certa indipendenza d'azione; che normalmente l'emisfero sinistro è più sviluppato e più pesante del destro di 5 o 6 gr. e che nella patologia mentale si trova invece l'emisfero destro predominare in peso sul sinistro.

Resta a vedersi, soggiunge l'A., se questo sviluppo anormale del lobo destro, che deve condurre ad alterazioni nell'armonia delle funzioni cerebrali, si trovi legato ad influenze ereditarie od entri tra i fatti d'ordine acquisito.

Ad analoghi risultati era già pervenuto il Crichton Browne, riguardo al peso degli emisferi cerebrali nei dementi.

Il Marandon de Montyel sulla base di 377 autopsie si crede autorizzato a trarre le seguenti conclusioni. Negli alienati, quali che siano, l'ineguaglianza degli emisferi cerebrali è la regola, l'eguaglianza, l'eccezione. Nella follìa nevrosica l'emisfero destro è preponderante, mentre che nella demenza paralitica in seguito alla più grande localizzazione delle lesioni a destra, la preponderanza è in favore del lobo sinistro.

Il sesso non sembra esercitare una influenza notevole sulla predominanza dell'uno o dell'altro emisfero.

L'irregolarità degli emisferi negli alienati è tanto marcata che frequente le differenze di peso raggiungono cifre elevate. Queste differenze vanno crescendo dalla follìa nevrosica alla paralitica, da questa all'idiozia, all'epilessia.

La predominanza del lobo destro nella follìa nevrosica cresce coll'età dei malati. Negli alienati le differenze di peso degli emisferi cerebrali nella grande

maggioranza dei casi, sorpassano di molto le differenze trovate nei sani di mente.

Il Gaglio ed il Mattei poi nel loro lavoro affermano che gli emisferi cerebrali raramente sono perfettamente eguali in peso, ma ora preponderà l'uno, ora l'altro, in media il destro. Il predominio quindi dell'emisfero destro lungi dall'essere l'indice di uno stato patologico del cervello, è cosa normale.

Per il cervelletto frequentemente la metà sinistra è più sviluppata della destra.

Gli AA. giustamente fanno notare che la maggior elevatezza di funzioni, alla quale generalmente si vorrebbe destinato l'emisfero sinistro, non trova fondamento anatomico in un maggior sviluppo di esso. Si ammetta pure col Luys, essi dicono, per quella certa indipendenza di funzione degli emisferi cerebrali, che le differenze di peso di uno di essi possa rischiarare i processi della patologia mentale, ma non si può con lui affermare che il cervello dei dementi sia caratterizzato da una patologica ipertrofia dell'emisfero destro.

Importa poi notare che nei rei, come si apprende dal trattato del Lombroso, dei due lobi il destro è più frequentemente eguale e meno inferiore del sinistro che nel normale.

E infatti l'unico cervello criminale di Dischoff, in cui i due emisferi vennero separatamente pesati, diede una cifra superiore a destra di 21 gr. Su 42 ladre-omicide pesate da Giacomini, in 20 prevaleva il lobo sinistro, in 48 il destro, in 4 vi era parità.

Da quanto sin qui sono venuto esponendo sul peso e volume degli emisferi cerebrali, si deduce che se i pareri degli Autori sono in genere concordi nell'ammettere una ineguaglianza degli emisferi cerebrali, specie, nei mentali, sono d'altra parte molto discordi per ciò che riguarda la preponderanza dell'uno sull'altro emisfero, che, per alcuni è il destro, per gli altri il sinistro.

Ritornando alla domanda propostami sopra debbo confessare che, per quanto essa sia tutt'altro che oziosa, non potrei dare una risposta. Nè i dati emergenti dall'esame anatomo-patologico di questo caso portano a darla. Una ipotesi, ma nient'altro che un'ipotesi e molto azzardata si potrebbe fare ed è che il processo infiammatorio, degenerativo ed atrofico colpisce preferibilmente il sinistro perchè ritenuto di maggiore elevatezza di funzioni e quindi più attivo, e più esposto ad essere colpito da influenze disastrose, da processi infiammatori.

Giugno, 1922.

BIBLIOGRAFIA.

TURNER. *De l'atrophie unilatérale du cervelet, de la moëlle allongée, de la moëlle épinière, consécutive aux destructions avec atrophie d'un des hémisphères du cerveau.* Thèse de Paris. Bibliographie par Al. VIELAND. Annales médico-psychologiques, pag. 459. Paris, a. 1856. — Deutsche Klinik, 1868.

ROSENTHAL. *Traité clinique des maladies du système nerveux.* Paris, 1878.

FUNAIOLI P. *Di un caso di atrofia cerebro-cerebellare crociata acquisita nella prima infanzia.* Riv. Speriment. Freniatria, vol. XXII.

MARTINOTTI C. *Atrofia d'un emisfero cerebrale e dell'emisfero del cervelletto del lato opposto.* Annali di Freniatria, vol. VIII, fasc. III, 1898.

F. W. Mott and A. F. Tredgod. *Hemiatrophy of the brain and its results on the cerebellum medulla and spinal cord.* Brain, 1900.
Heverver H. *Hémiatrophie du cerveau.* III Congrès des médecins et des naturalistes Tchèques à Prague, 1904.
Marchand L. *Hémiatrophie cérébrale et hémiatr. cerebelleuse croisée chez un imbécile épileptique.* Société anatomique de Paris, 1905.
Firth D. et J. C. G. Ledingham. Proceedings of the royal Society of Medecine of London. Section for the stùdy of Disease in Children. 1910.
Medea E. *Contributo allo studio dell'emiatrofia cerebro-cerebellare crociata.* Atti della Soc. milanese di medicina e biologia, vol. III, fasc. IV, 1910.
William. Boyel Review of Neurology and Psychiatry, vol. X, n. 7, 1912.
W. Page May. *Microgyria and its effects on other Parts of the central Nervous System.* Brain, 1920.
Medea A. *Un caso di poroencefalia con emiatrofia cerebro-cerebellare crociata.* Società Lombarda di scienze mediche e biologiche, Milano. Seduta dell'8 aprile 1921.
Luys. *Contribution a l'étude d'une statistique sur le poids des hémisphères cérébraux à l'état normal et à l'état pathologique.* Encéphale, 1881.
Marandon De Montyel. *Contribution à l'étude du poids des hémisphères cérébraux ches les aliénés.* Annales méd. psycolog., 1888.
G. Gaglio e E. Di Mattei. *Sulle ineguaglianze di sviluppo e di peso degli emisferi cerebrali.* Rivista sperimentale fren., 1882.
Lombroso C. *L'uomo delinquente.*

III.

La sfigmografia nell'esoftalmo pulsante

Dott. O. Margarucci
Docente di Patologia chirurgica,
Chirurgo primario al Policlinico Umberto I. Roma

Dott. A. Giannelli
Docente di Neuropatologia e di Psichiatria
Direttore del Manicomio provinciale in Roma

Nella comunicazione fatta da noi alla Società Italiana di Chirurgia (riunita in Congresso nell'ottobre 1919 a Trieste) di un caso di esoftalmo pulsante di origine traumatica, abbiamo riferito sommariamente i risultati ottenuti colle indagini sfigmografiche, ed abbiamo messo in rilievo l'importanza di tali ricerche dal punto di vista diagnostico. Esse infatti nel caso da noi studiato, e che si presentava di non facile interpretazione, ci hanno permesso di eliminare ogni dubbio nei riguardi della sede della lesione originaria, e ci hanno consentito di dare una dimostrazione della veridicità della ipotesi emessa per ispiegare l'apparente contraddizione che c'era tra la sede della lesione causale della malattia e quella delle manifestazioni oculari. Per tale ragione esponiamo ora la nostra osservazione corredata di tutti i documenti, tanto più che abbiamo potuto seguire il malato fino quasi alla fine del 1921.

Ti. Pom., di anni 24, tenente del 22° regg. fanteria, ferito il giorno 8 gennaio 1917 vicino a Gorizia (al Bosco Cappuccio), entra nell'Ospedale territoriale n. 2 della Croce Rossa (Regina Madre) il 18 aprile 1918. La relazione dice « ferite lacero-contuse nella regione orbitaria destra, e ferite lacero-contuse multiple negli arti inferiori per scoppio di bomba: perdita dell'occhio destro (anoftalmo chirurgico nei primi giorni di degenza all'ospedaletto da campo) ».

L'ufficiale raccontava che subito dopo il ferimento erano insorti dolori forti al capo, i quali solo due mesi più tardi erano diminuiti un poco: così pure subito dopo cominciò a percepire nell'interno del capo dei rumori particolari che gli ostacolavano o gli interrompevano il sonno. Tali rumori erano paragonati dal paziente al rumore ritmico di sega: spesso egli percepiva un soffio aspro. Al principio del quarto mese dal ferimento il paziente accertò che l'occhio sinistro cominciava a sporgere fuori dell'arcata orbitaria. Questi fenomeni andarono ac-

centuandosi tanto che al sesto mese dopo il ferimento, il paziente fu ricoverato in un ospedale oftalmico, dove si constatò esoftalmo, congestione dei vasi congiuntivali, specie negli angoli, pupilla di media ampiezza, bene reagente alla luce, tensione oculare anormale, lieve pulsazione del bulbo oculare percepibile alla palpazione. Dimesso da quell'ospedale e persistendo lo stesso disturbo con periodi d'esacerbazione specialmente in seguito al più piccolo lavoro mentale, il paziente domandava che si ponesse fine alle sue sofferenze. Era già decorso un anno dal primo comparire dell'esoftalmo.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica buona; sviluppo delle masse muscolari e del pannicolo adiposo normale; normali i caratteri sessuali secondari. La palpebra superiore di destra è abbassata, e sollevandola si trova mancante il bulbo oculare destro; la cavità risultante è poco profonda, costituita da tessuto biancastro denso (capsula del Tenone). Il bulbo sinistro è molto sporgente; il paziente avverte un senso di tensione all'occhio, la quale è paragonata dal malato alla « sensazione che dà un pugno applicato con forza » sul bulbo oculare. La congiuntiva oculare è iniettata notevolmente; chemosi moderata; non è visibile alcuna vena sulla fronte e al lato interno dell'orbita. Allo stato di riposo la palpebra superiore lascia scoperto il bordo superiore dell'iride come avviene nell'esoftalmo accentuato del morbo Flajani-Basedow. Nell'abbassamento volontario della palpebra superiore la rima palpebrale non si chiude; e solo con uno sforzo da parte del paziente può raggiungersi la chiusura quasi completa. Colla palpazione digitale del bulbo oculare si riduce un poco il volume, e si percepisce una debole pulsazione ritmica in rapporto colle pulsazioni cardiache. Nessuna sensazione di fremito.

La motilità del bulbo oculare è normale. Il paziente dichiara di avvertire una certa difficoltà nell'eseguire i movimenti del bulbo oculare dopo svegliato al mattino; difficoltà che scompare dopo aver ripetuto alcune volte i movimenti del bulbo istesso. L'innervazione della faccia è normale (una lieve asimetria a carico dei muscoli del lato destro); normale l'azione del dodicesimo paio. La motilità attiva e passiva del capo, del collo, del tronco e degli arti è normale. La forza muscolare è buona. Normale la sensibilità superficiale e profonda. Normali l'udito, il gusto, l'olfatto. Il campo visivo dell'occhio sinistro risulta più ampio del normale, sopratutto verso la parte nasale. Normali i riflessi tendinei e quelli cutanei; gli alluci sono plantari. Non vi è Romberg o Romberg Oppenheim. Non vi è alcun segno di alterata funzione cerebellare. La pupilla sinistra è di media ampiezza e reagisce bene alla luce ed all'accomodazione.

Palpebre un po' gonfie; congiuntiva un poco edematosa formante un tenue anello gelatinoso pericorneale; vasi congiuntivali venosi turgidi, come parimenti turgidi sono i vasi ciliari, episclerali. Cornea, aequo, lente, vitreo perfettamente limpidi. Papilla rossa per congestione della sua polpa, ma non edematosa; vasi venosi rigonfi, tortuosi, triplicati di calibro; arterie esilissime. Retina e coroide normali, non emorragie; non polso venoso. Funzioni visive normali. Visus 9/10. Tensione normale (*Fortunati*).

L'esame degli organi interni è negativo; il cuore è nei suoi limiti fisiologici, ed ha 80 pulsazioni al minuto; non vi è tachicardia ortostatica. L'ascoltazione praticata sulle varie regioni del cranio fa percepire un rumore di sega, aspro, più forte nella regione temporo-frontale sinistra; il rumore si sente anche applicando lo stetoscopio sulle regioni zigomatiche. La intensità del rumore non è influenzata dalla posizione del paziente.

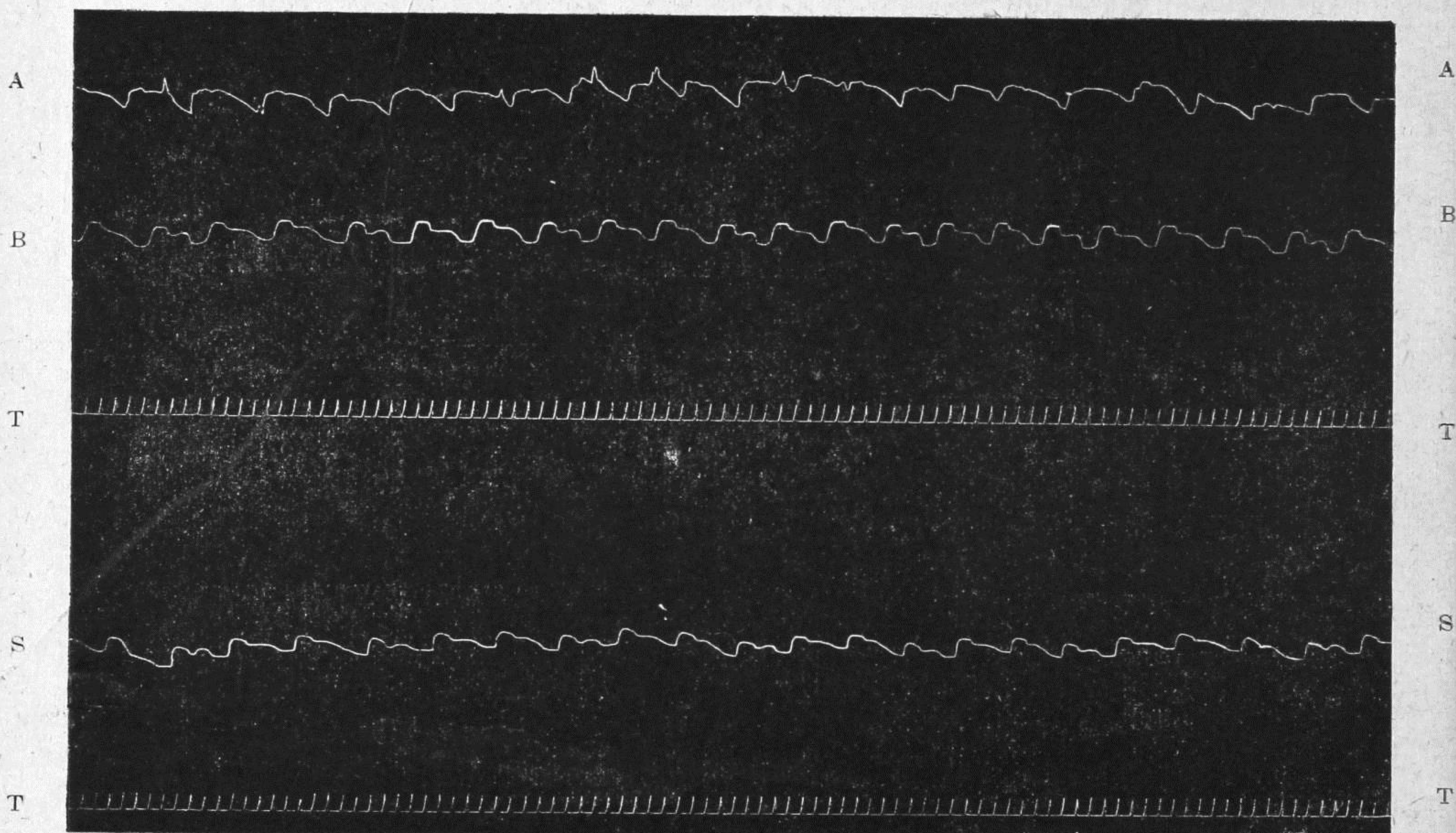
L'urina emessa nelle 24 ore è stata costantemente di poco inferiore ad un litro (960 cmc. il 1°-VIII; 990 cmc. il 16-VIII; 970 cmc. il 20-VIII; 995 cmc. il 6 dicembre); la ricerca dell'albumina e dello zucchero è risultata sempre negativa.

Il paziente ha dichiarato durante tutto il periodo che è rimasto sotto la nostra osservazione che non ha mai notato alcuna modificazione nel potere sessuale e nelle funzioni della vescica e del retto. La temperatura del corpo misurata alle ascelle è risultata normale. Non vi è alterazione della tensione arteriosa. L'attenzione è vigile e pronta; la percezione rapida; la coscienza è chiara e lucida; ottima la memoria; normale la critica; umore sereno con tendenza all'allegro. Il paziente apprezza esattamente la sua condizione morbosa; desi-

dera essere operato, quantunque sappia delle conseguenze (emiplegia) che potrebbero eventualmente seguire ad un atto operativo come è la legatura di una carotide primitiva o di una carotide interna.

Il paziente si sottopone volentieri a tutti gli esperimenti necessari per stabilire quale azione eserciti sull'esoftalmo dell'occhio sinistro la compressione delle carotidi.

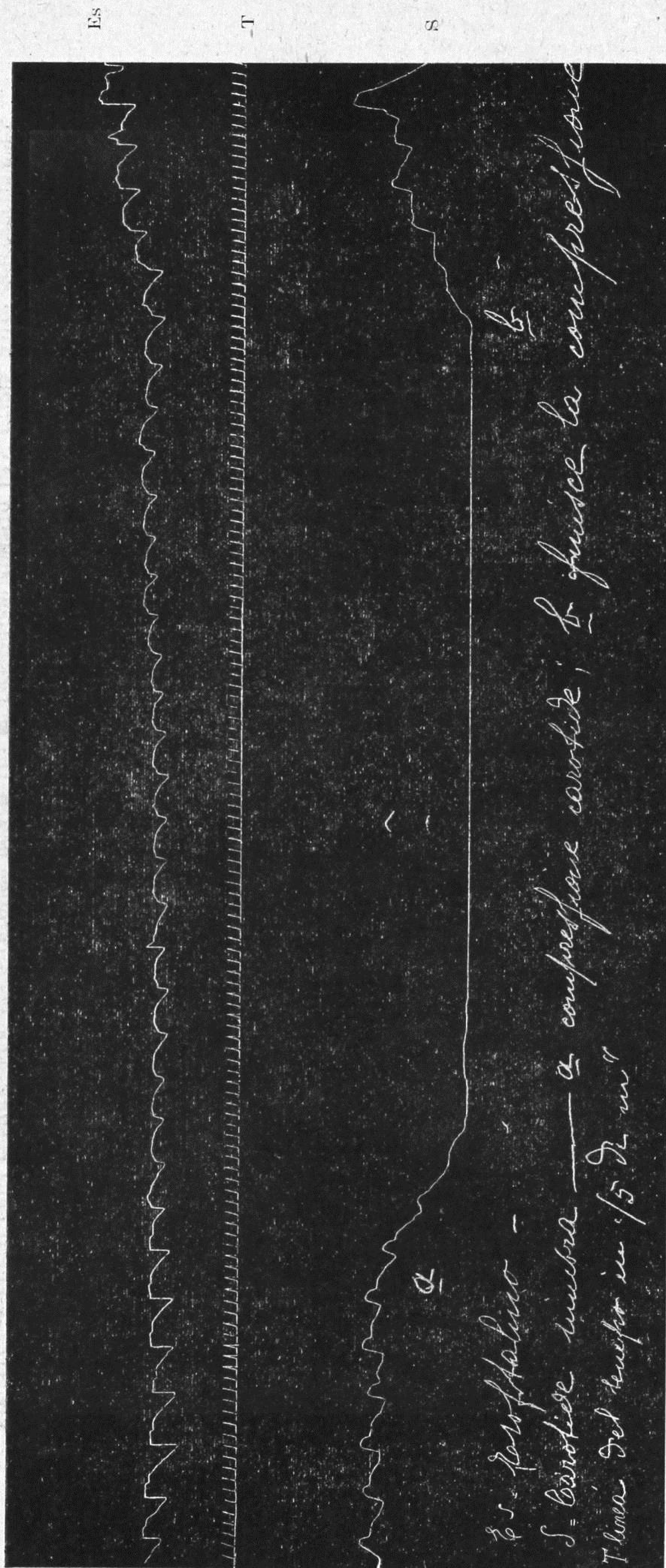
Messo il paziente alla supina sul letto si esercita una compressione forte sulla carotide sinistra; il paziente non avverte alcuna modificazione, ed obbiettivamente non si constata alcun cambiamento alla palpazione ed all'ascoltazione. La compressione sulla carotide destra fa cessare subito il rumore di sega che si percepiva all'ascoltazione del cranio, come pure non si sente più la pulsazione del bulbo oculare colla mano applicata su di esso; in pari tempo il paziente dice che scompare il rumore continuo ed aspro, che egli avverte dentro la testa. Durante gli esperimenti ripetuti più volte ed in giorni differenti il paziente dichiara che, se la compressione esercitata sulla carotide destra viene tolta rapidamente, egli avverte «come una fiammata, come un'ondata che gli fa male», dentro alla testa; e prega che la decompressione della



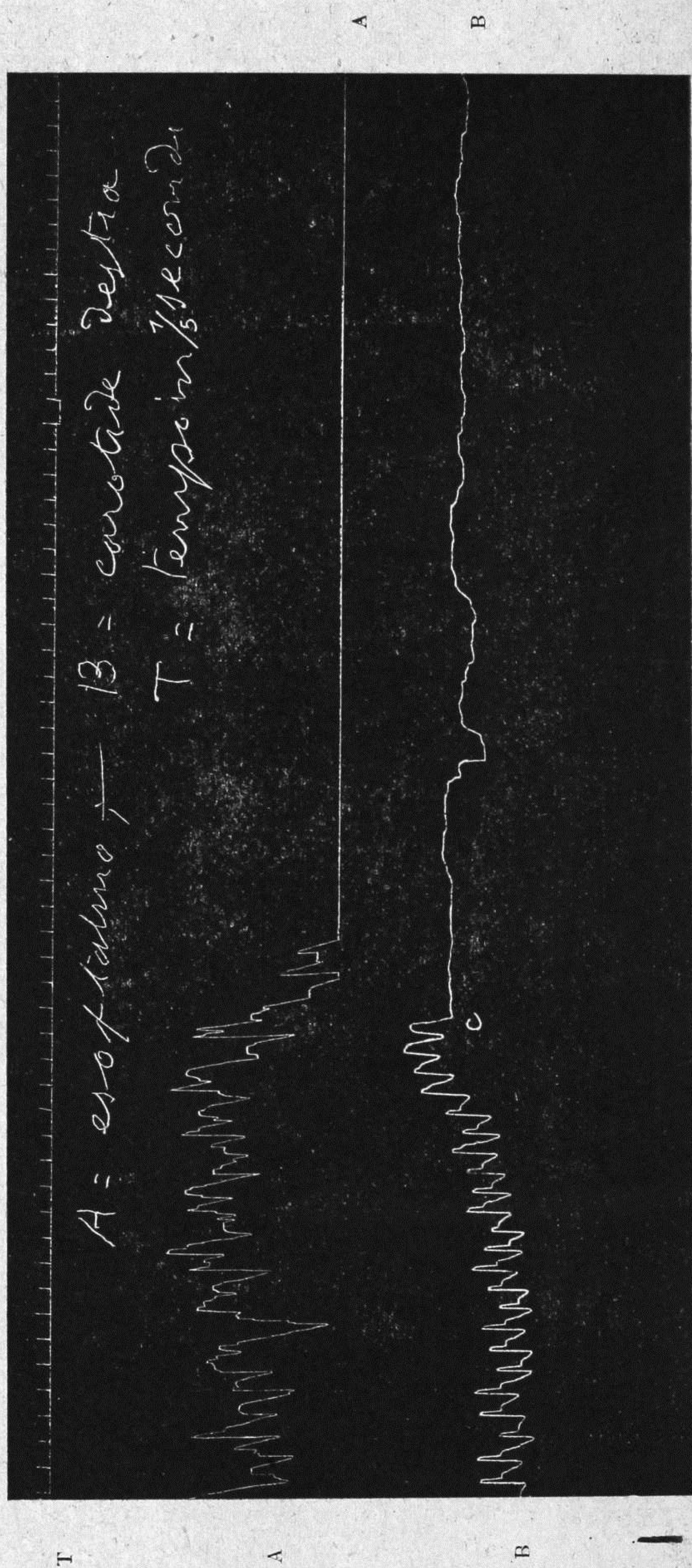
TAV. I. — Grafico contemporaneo dell'esoftalmo sinistro (*A*), della carotide destra (*B*), della carotide sinistra (*S*). T = tempo in quinti di secondo.

carotide destra sia fatta molto lentamente per evitare la sensazione spiacevole suddetta. Nulla di simile avviene nella decompressione rapida della carotide sinistra.

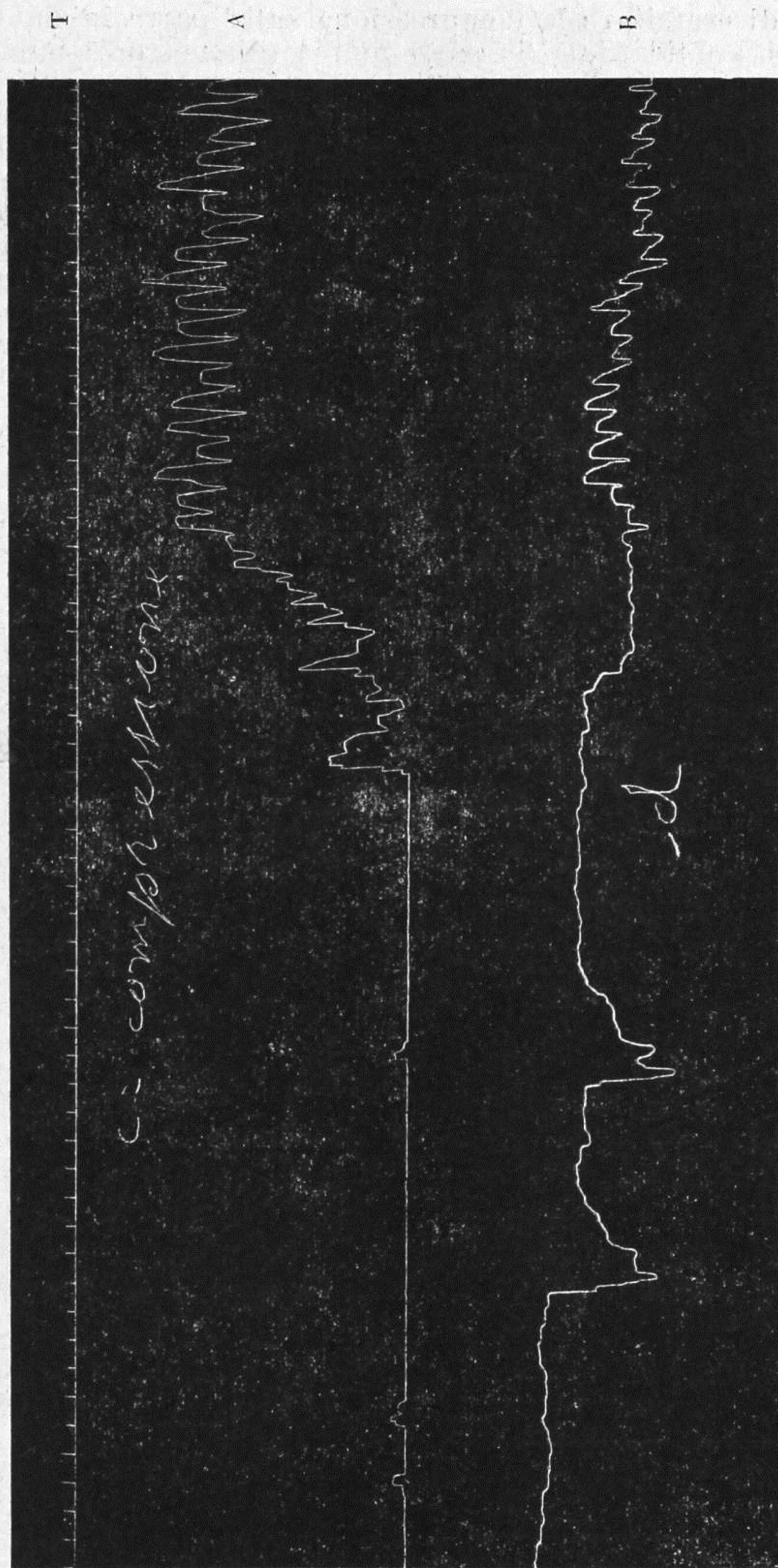
Per avere una dimostrazione ancora più obbiettiva siamo riusciti a rendere visibili gli effetti della compressione delle singole carotidi sull'esoftalmo adoperando il metodo grafico col dispositivo seguente. Il paziente si mette lungo alla supina su di un tavolo di esame, col capo inclinato in dietro, in modo da porre bene in evidenza la regione antero-laterale del collo; sulla cute viene segnato a destra ed a sinistra il decorso della carotide primitiva: sulla porzione superiore di questo vaso, che si riconosce facilmente pulsare, si applica la parte larga di un piccolo imbuto di vetro (diametro mm. 32), ricoperta della membrana elastica sufficientemente tesa, mentre la parte ristretta dell'imbutino è



TAV. II. – Compressione della carotide sinistra (S.). L'esoftalmo sinistro (*Es*) non modifica le sue pulsazioni.



Tav. III. — Effetti della compressione della carotide destra (*B*) sull'esoftalmo sinistro (*A*). Prima parte dell'esperimento.



TAV. III-*bis* — Effetti della compressiore della carotide destra (*B*) sull'esoftalmo sinistro (*A*). Seconda parte dell'esperimento.

immessa in un tubo di caoutchou in relazione col tamburello del Marey (1). Negli esperimenti eseguiti in vario modo per tenere fissata la parte ampia degli imbutini sulle rispettive carotidi primitive, abbiamo ottenuto risultati ottimi solo quando gli imbutini sono stati tenuti aderenti sulla cute del collo da uno di noi; solo così si sono potuti evitare costantemente gli spostamenti degli imbutini nell'atto di esercitare la compressione sulla parte iniziale della carotide comune. Abbiamo applicato poi la parte ampia (diametro 51 mm.) di un imbuto di vetro, provveduta ugualmente della solita membrana elastica sufficientemente tesa, sull'esoftalmo, poggiando il bordo dell'imbuto sulla porzione esterna dell'arcata orbitale e sull'osso zigomatico. Una fascia di tela con un foro nel centro, attraverso il quale passa la porzione sottile dell'imbuto, serve ad abbracciare completamente la parte larga dell'imbuto stesso, la quale con un doppio giro della fascia intorno al capo, rimane fissata sull'oftalmo nella posizione suddetta. La parte sottile dell'imbuto è in comunicazione per mezzo di un tubo di caoutchou con un altro tamburello del Marey. Le punte delle leve dei relativi tamburelli del Marey scrivono contemporaneamente sulla carta affumicata del cilindro girante le elevazioni che sono ad esse trasmesse delle pulsazioni delle carotidi e dell'esoftalmo.

Col dispositivo detto abbiamo eseguito molte ricerche in tempi differenti, con risultati sempre costanti, che sono qui brevemente riassunti:

1°. Tracciato contemporaneo delle pulsazioni delle due carotidi e dell'esoftalmo.

Le pulsazioni dell'esoftalmo pulsante (a sinistra) sono registrate bene insieme a quelle della carotide destra e della carotide sinistra; i tre tracciati si svolgono regolarmente. Il tracciato delle pulsazioni dell'esoftalmo ricorda quasi del tutto quello delle pulsazioni dell'encefalo descritto dal Mosso. Il tempo è segnato in quinti di secondo. (Vedi tavola 1ª).

2°. Tracciato contemporaneo delle pulsazioni della carotide sinistra e dell'esoftalmo sinistro. Compressione della carotide sinistra.

Non vi è alcun arresto nelle pulsazioni dell'esoftalmo; si produce naturalmente un arresto nelle pulsazioni della carotide al disopra del luogo di compressione; il tracciato dell'esoftalmo accenna appena ad abbassarsi ma subito si risolleva. La soppressione della compressione della carotide è seguita subito da una manifesta elevazione nella quale le singole pulsazioni si presentano per alcuni secondi più alte. (Vedi tavola 2ª).

Il tempo è segnato in quinti di secondo.

La compressione e la decompressione della carotide vegono eseguite gradatamente come si rileva anche nel tracciato relativo.

3°. Tracciato contemporaneo delle pulsazioni della carotide destra e dell'esoftalmo sinistro. Compressione della carotide destra.

Le singole pulsazioni dell'esoftalmo sono molto elevate, e nel tracciato sono manifeste le oscillazioni dovute al ritmo respiratorio. La compressione della carotide destra fa arrestare le pulsazioni e dell'esoftalmo e della carotide, arresto che cessa colla sospensione della compressione.

Il tempo è segnato in quinti di secondo. La decompressione della carotide è fatta gradualmente. Le curve in basso esistenti nel tracciato della carotide, durante l'arresto delle pulsazioni per la compressione, sono dovute ai movimenti di deglutizione eseguiti dal malato. Vedi tavola 3ª, dove è riportato il tracciato intero dell'esperimento, tracciato che per comodità è stato diviso in due parti: tavola 3, prima parte dell'esperimento; tavola 3 bis, seconda parte dell'esperimento.

Le ricerche istituite per determinare il tempo che passa tra la pulsazione della carotide destra e quella dell'esoftalmo sinistro danno un intervallo di 1/20 - 1/25 di secondo.

4°. Nella cavità orbitale destra si pone una pallottola di tessuto fortemente compresso, della grandezza presso a poco di un bulbo oculare; e si ri-

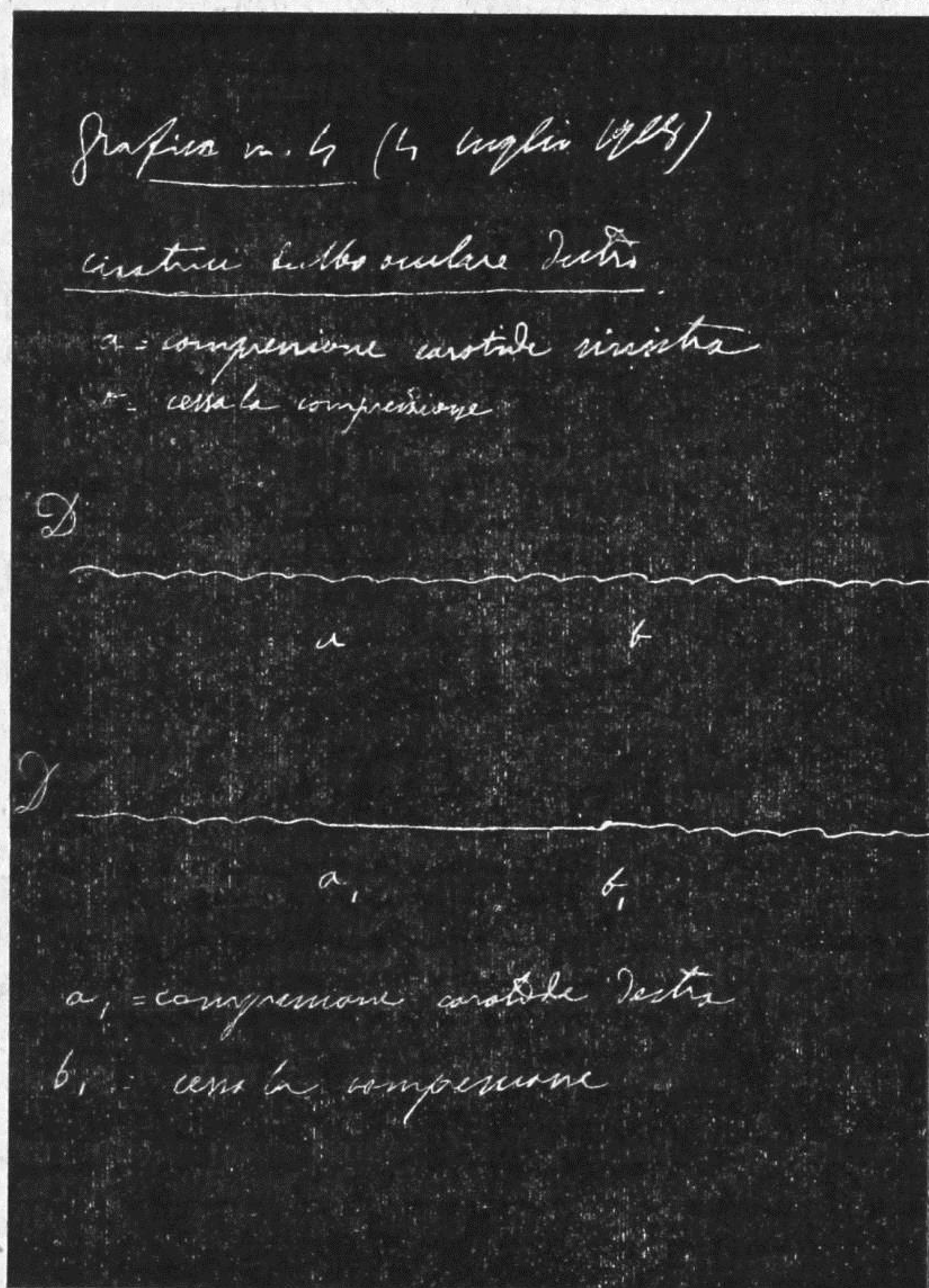
(1) I tentativi fatti colla capsula carotidea del Lehmann ci hanno dato risultati non utilizzabili, perchè la compressione sul vaso, al disotto della capsula faceva cessare il contatto e quindi la oscillazione della membrana.

copre colla palpebra superiore sulla quale si applica l'imbuto di vetro, come è stato fatto per l'esoftalmo sinistro. La leva del tamburello Marey si vede oscillare in modo isocrono e in relazione coll'itto cardiaco. Le elevazioni sono molto lievi in confronto di quelle del bulbo oculare sinistro. La compressione della carotide destra fa cessare subito le dette pulsazioni, mentre quella della carotide sinistra non le modifica.

5°. Nelle persone sane coll'apparecchio sudescritto applicato sul bulbo oculare non abbiamo ottenuto alcuna pulsazione.

Radiografia. — Presenza di piccola scheggia metallica lungo la proiezione dell'ala destra dello sfenoide in posizione occipito frontale; circa 2 cm. dalla linea media.

Diagnosi. — Aneurisma artero venoso della carotide destra col seno cavernoso destro; aneurisma che esercita la sua azione sulla circolazione del bulbo



TAV. IV. — Pulsazioni della cicatrice nella cavità oculare destra (*D*) — *a b* durante la compressione della carotide sinistra — a_1 b_1 durante la compressione della carotide destra.

oculare sinistro per mezzo delle comunicazioni trasversali che esistono tra il seno cavernoso destro e quello sinistro. Tale aneurisma avrebbe esercitato in primo tempo la sua azione sulla circolazione del bulbo oculare destro producendo un esoftalmo pulsante destro, se il bulbo destro non fosse stato asportato nei primi giorni del trauma; in secondo tempo si sarebbe svolto l'esoftalmo sinistro (quello esistente).

Operazione. — 7 dicembre 1918 (prof. Margarucci). Narcosi morfio-eterea: allacciatura dell'arteria carotide comune destra a circa due centimetri dalla biforcazione.

Risultato immediato della legatura è la cessazione completa, constatata collo stetoscopio applicato sulle ossa craniche e sullo zigoma, del soffio ritmico e sincrono alla sistole cardiaca.

Durante l'operazione si fanno le seguenti osservazioni relativamente allo stato del polso e del respiro:

Ore 9,44 — Polso 100 — Il paziente è commosso.
Ore 9,48 — Polso 80 — Respiro 32 — Inizio della narcosi.
Polso 64 — Respiro 32 — Durante la narcosi.
Polso 48 — Respiro 32 — Incisione della cute.
Ore 9,50 — Polso 48 — Respiro 44 — Preparazione della carotide.
Ore 10,5 — Polso 64.
Ore 10,10 — Polso 52 — Circondando la carotide col filo.
Ore 10,15 — Polso 64 — Respiro 36 — Legatura della carotide, gradualmente serrando il filo. Appena serrato il filo l'ascoltazione sul capo non fa percepire più alcun rumore. Gli alluci sono fissi bilateralmente.
Ore 10,18 — Polso 64 — Respiro 32 — Durante la sutura della ferita cutanea.
Ore 10,34 — Polso 80 — Respiro 28 — Alla fine della fasciatura.

8 dicembre 1918, ore 18. — Il paziente racconta che appena svegliatosi il primo pensiero che gli si è presentato è stato quello del « rumore a sega », ma con piacere non lo ha avvertito; subito dopo ha pensato alla paralisi degli arti, ed ha esperimentato la motilità degli arti superiori ed inferiori dei due lati; ha « provato contentezza » nel rilevare che egli era in grado di muoversi « come voleva ».

La temperatura è normale; polso 82, respiro normale. La procidenza del bulbo oculare sinistro è notevolmente ridotta; la congiuntiva è molto meno iniettata; l'ascoltazione sul capo e sulla faccia dà risultato negativo.

Il paziente asserisce di non avvertire più quella sensazione all'occhio che egli paragonava ad un pugno applicato con forza sul bulbo oculare. Così pure dichiara di non avvertire la difficoltà che osservava prima dell'atto operativo nell'eseguire i vari movimenti del bulbo, dopo essere stato in riposo per qualche ora.

Si osservano piccole contrazioni coreiformi nel territorio del faciale inferiore sinistro; (l'angolo della bocca è stirato in fuori, oppure in alto). Riflessi tendinei e cutanei normali.

9 dicembre 1918. — L'esoftalmo è quasi scomparso; i movimenti coreiformi nel territorio del faciale inferiore sinistro persistono, ma sono meno frequenti; si notano movimenti coreiformi nelle dita del piede sinistro sopratutto nell'alluce. Riflessi normali; polso 64; respiro normale.

Dopo 10 giorni dell'atto operativo ricompare l'esoftalmo colla congestione delle vene congiuntivali e palpebrali, con qualche dolore al capo e qualche ronzio all'orecchio sinistro persiste la mancanza di rumori obbiettivi e subbiettivi.

21 dicembre 1918. — I vasi retinici venosi sono meno turgidi, le arterie meno esili che nelle osservazioni precedenti: la papilla è netta nei contorni e splendente; mezzi refrangenti limpidi; tono e motilità del bulbo normali: Visus 10/10 (prof. Fortunati).

17 marzo 1919. — Permane l'esoftalmo nelle condizioni dette; la chiusura delle palpebre è fatta completamente. L'esame neurologico è negativo; sono scomparsi i movimenti coreiformi di cui nei diari precedenti. L'esame dell'urina per l'albumina e per lo zucchero è negativo.

Il paziente esce dall'Ospedale Regina Elena dove era stato trasferito il 31 gennaio 1919 in licenza di convalescenza.

13 maggio 1919. — Il malato rientra all'Ospedale Regina Elena; racconta che egli sente irregolarmente, e nella massima quiete (di notte) un leggero ronzio dentro la testa, sul quale non esercita alcuna influenza la posizione del capo e del corpo; è un « sibilo lieve » che varia ritmo « come un canto »; e, senza motivo alcuno, sorge e scompare. L'esame mette in evidenza che la sporgenza del bulbo oculare sinistro è rimasta invariata, però è sempre inferiore a quella antecedente all'atto operativo; il bulbo può essere coperto completa-

mente dalla palpebra superiore nel movimento volontario di chiudere gli occhi; la pupilla è di media ampiezza, con iride mobile alla luce ed all'accomodazione; non vi è tumefazione di vene intorno al bulbo oculare; non vi è paralisi oculare. L'ascoltazione, praticata mentre il paziente giace lungo sul letto, fa percepire un suono musicale su due note, la cui massima intensità si ritrova nella regione frontale-parietale sinistra; se si esegue una forte compressione sulla carotide *destra* il suono cessa immediatamente, e ritorna subito col cessare della compressione. Poco dopo il suono cessa spontaneamente.

19 maggio 1919. — Il paziente avverte il suono; la compressione sulla carotide destra lo fa cessare, mentre la compressione per 10 secondi sulla carotide sinistra non produce alcun effetto. Collo stesso dispositivo usato nelle esperienze precedenti si riesce a prendere la grafica dell'esoftalmo sinistro e della cicatrice risultata dal vuotamento del bulbo oculare destro.

La elevazione delle singole pulsazioni nel tracciato dato dall'esoftalmo, è molto minore di quella che avevamo prima dell'atto operativo. Le pulsazioni del contenuto orbitale destro sono pressochè uguali a quelle precedenti all'operazione.

Messo l'apparecchio sulla carotide destra, al disopra della legatura, si veggono le elevazioni della penna dello sfigmografo, molto basse, ma ritmicamente regolari; normali come prima dell'atto operativo si veggono invece le pulsazioni della carotide sinistra.

28 maggio 1919. — Racconta il malato che nelle ore pomeridiane del giorno 27 è stato all'Ippodromo, dove ha montato un cavallo «vivace» che voleva «buttarlo giù»; ha lottato per «più di mezz'ora con grande sforzo muscolare, ma egli è rimasto in sella». Nella notte il paziente è stato preso da un violento dolore di capo al lato sinistro; il bulbo oculare si è fatto in breve tempo sporgente, tanto che al mattino è procedente come non è stato mai (vedi tavola 5ª); le vene palpebrali, e quelle presso l'angolo esterno ed interno della rima, sono turgide; la congiuntiva congesta, ed edematosa, sporge dalla rima palpebrale come una massa gelatinosa (chemosi); è impossibile qualunque tentativo di chiudere l'occhio anche passivamente. Coll'apparecchio solito, adagiato sulla parte superiore della palpebra superiore si nota che anche oggi l'esoftalmo pulsa; così pure pulsano la carotide destra, la cicatrice che sta nella cavità orbitale destra, e regolarmente la carotide sinistra. Alla palpazione non si avverte nè fremito nè pulsazione. La compressione della carotide destra sulla cicatrice dà luogo a dolore localizzato alla regione fronto-parietale, presso la sutura coronaria, a 3 cm. a destra della linea media. L'ascoltazione non dà alcun risultato, ed il paziente dichiara che dal giorno 26 non ha più avvertito alcun suono.

5 giugno 1919. — Prominenza del bulbo oculare, con motilità diminuita specie nei movimenti di rotazione sull'asse orizzontale: chemosi congiuntivale enorme così da rendere impossibile la chiusura delle palpebre; mezzi refrangenti limpidi; papilla congesta, torbida per lieve infiltrazione sierosa: vene turgide, tortuose, quasi triplicate nel loro calibro; arterie esili; notevole resistenza nel tentativo di respingere il bulbo nella cavità orbitale (sospetto di emorragia retro bulbare): visus diminuito per dichiarazione del malato, ma non potuto rilevare per difficoltà opposta dal paziente; campo visivo normale. (Prof. Fortunati).

18 giugno 1919. — Il nuovo intervento è eseguito dal prof. Margarucci per cortesia del direttore dell'Ospedale Regina Elena (dott. Sgambati Oreste). Narcosi etero-rettale. Messi allo scoperto i vasi del collo a destra si accerta che il circolo si è ristabilito nelle due carotidi, interna ed esterna, nonchè nella porzione terminale della carotide comune, sebbene il calibro delle medesime apparisca diminuito. Si esegue la legatura delle tre carotidi (primitiva, esterna, interna).

Alla fine della operazione la congestione passiva della congiuntiva sporgente è divenuta minore; è diminuita pure la consistenza del bulbo oculare alla pressione; le palpebre possono passivamente essere ravvicinate fin quasi a chiudere la rima palpebrale. Durante la narcosi profonda si osservano contrazioni cloniche spontanee, rapide, nel piede sinistro; si ottiene bilateralmente il clono del piede, ritmico; l'alluce è bilateralmente fisso.

La diminuzione dell'esoftalmo si è accentuata nei giorni seguenti; è scomparsa la pulsazione, e quasi del tutto la congestione del bulbo e delle palpebre; scomparsi i rumori ed i suoni musicali.

20 agosto 1919. — Notevole diminuzione dell'esoftalmo; è cessata del tutto la chemosi; la chiusura delle palpabre è normale; il bulbo si respinge bene nel cavo orbitale; scomparso l'edema papillare; permane il turgore e la tortuosità dei vasi venosi; visus, 8/10; C. V. normale; movimenti di rotazione dei bulbi integri (prof. Fortunati).

In seguito abbiamo avuto occasione di esaminare più volte il paziente. Le condizioni sono sempre migliorate; il bulbo oculare è tornato di grandezza normale; la cute delle palpebre e la congiuntiva sono normali per il colorito e per lo stato vasale. Anche recentemente (dicembre 1921) la guarigione persiste completa. (Vedi tavole 5 e 6).

***

Nel nostro paziente, ferito qualche tempo prima alla testa da scheggia di bomba, si era costituito un esoftalmo pulsante a carico del bulbo oculare sinistro, mentre il bulbo oculare destro era mancante essendone stata praticata la enucleazione poco dopo il ferimento. I sintomi subbiettivi ed obbiettivi dell'e-



Tav. V. — Prima del secondo intervento.



Tav. VI. — Alla fine del 1921.

softalmo subivano una sosta ogni volta che si intercettava la corrente sanguigna comprimendo il tronco della carotide comune di destra, per riaffacciarsi appena che l'interruzione sanguigna veniva sospesa. Nessuna influenza aveva invece la compressione della carotide di sinistra, cioè del lato dell'esoftalmo. Era necessario ammettere che la lesione causale dell'esoftalmo sinistro (aneurisma carotideo-cavernoso) risiedesse nel lato opposto (destro). Del resto a favore di questa sede stava anche la localizzazione della scheggia mediante radiografia (vicinanze del canale carotico destro) ed il cui forame d'ingresso si trovava nel lato destro (regione temporale). I tracciati sfigmografici però hanno messo in perfetta evidenza questo stato di fatto.

La spiegazione dell'apparente contraddizione noi abbiamo cercato trovarla colla ipotesi che ha potuto essere dimostrata soltanto colla sfigmografia. La ipotesi in questione era che noi dovevamo trovarci in presenza di un esoftalmo

bilaterale, del quale ci era dato rilevare soltanto quello di sinistra per il semplice fatto che mancava l'occhio destro. Se il bulbo oculare destro avesse potuto sopravvivere alle lesioni direttamente riportate al momento dello scoppio della bomba, lo si sarebbe osservato nelle identiche condizioni del bulbo oculare superstite. Ripetiamo: questa supposizione ha avuto la dimostrazione diretta colle esperienze sfigmografiche da noi istituite, il risultato delle quali si può così riassumere:

a) il bulbo oculare di persone sane non dà alcuna pulsazione col nostro apparecchio;

b) le pulsazioni dell'esoftalmo pulsante (a sinistra) sono registrate insieme alla pulsazione delle due carotidi. La grafica data dall'esoftalmo ricorda le pulsazioni dell'encefalo così bene descritte dal Mosso;

c) la grafica delle pulsazioni dell'esoftalmo (sinistro) e delle pulsazioni della carotide sinistra non mostra alcun arresto nelle pulsazioni dell'esoftalmo quando si esercita la compressione della carotide sinistra; vi è solamente arresto delle pulsazioni della carotide ed abbassamento del tracciato dell'esoftalmo per diminuita pressione endocranica. La sospensione della compressione della carotide fa tornare i due tracciati alle condizioni antecedenti;

d) la compressione della carotide destra fa arrestare le pulsazioni dell'esoftalmo e della carotide istessa, arresto che cessa col cessare della compressione;

e) il contenuto orbitale destro pulsa; le sue pulsazioni si arrestano colla compressione della carotide destra, mentre non subiscono alcuna modificazione colla compressione della carotide sinistra.

Questi risultati davano la precisa indicazione ad agire operatoriamente sulla carotide del lato destro per sopprimere le alterazioni secondariamente sopraggiunte nell'occhio sinistro (esoftalmo).

***

La sfigmografia applicata allo studio dell'esoftalmo pulsante era stata già tentata nel 1886 dal Secondi dell'Università di Genova. Dobbiamo in verità dichiarare che quando noi abbiamo intrapreso le nostre indagini, gli studi del Secondi non erano a nostra conoscenza.

Il caso del Secondi ha molti punti di analogia col nostro: in quello si trattava di esoftalmo doppio con lesione intracranica unica, poichè la compressione di una sola carotide comune (sinistra) faceva arrestare i sintomi dell'esoftalmo nei due lati. Il Secondi coi suoi quattro tracciati sfigmografici riguardanti le sole modificazioni che si osservavano in seguito alla compressione della carotide destra e sinistra nelle grafiche dell'esoftalmo destro e sinistro, dimostra appunto questa condizione di cose: egli non dà però alcun tracciato riguardante le arterie carotidi, e non fa cenno della tecnica seguita nelle sue ricerche.

Recentemente il Ferrero ha pubblicato un caso di esoftalmo pulsante traumatico, in cui seguendo presso a poco la tecnica da noi esposta al congresso di chirurgia in Trieste (1919), ha potuto dimostrare sfigmograficamente la rispon-

denza del polso del bulbo oculare con quello della carotide omolaterale. Si trattava di esoftalmo unilaterale.

***

Per spiegare la formazione dell'esoftalmo nei due lati non è necessario che la lesione intracranica sia bilaterale, cioè che si stabilisca una lesione in ciascuna delle due carotidi, come alcuni autori vorrebbero. Le comunicazioni tra i due seni cavernosi possono eventualmente spiegare a sufficienza l'influenza della irruzione arteriosa fino nel seno cavernoso dell'opposto lato, e quindi nel territorio della vena oftalmica corrispondente.

Il caso nostro a questo proposito è quanto mai dimostrativo, e così anche quello del Secondi, poichè se la lesione intracranica fosse stata doppia, come spiegare la nessuna influenza sui sintomi subbiettivi ed obbiettivi della compressione di una delle due carotidi?

Di più, la lesione unilaterale è dimostrata nel caso nostro dal reperto radiologico, mentre nel caso dello Zeller, che ricorda tanto il nostro e quello del Secondi, la lesione unilaterale è stata messa in evidenza dal reperto anatomico.

Ammettendo questa possibilità, cioè della lesione intracranica unica, determinante l'esoftalmo nei due lati, noi non crediamo però che si possa generalizzare come vorrebbero altri osservatori, tra i quali l'Arganaraz e il Delfor del Valle, i quali, a proposito di una loro osservazione, ritengono di poter affermare che l'aneurisma arterovenoso carotico-cavernoso unilaterale debba produrre fatalmente l'esoftalmo bilaterale.

Per quali ragioni talune volte le conseguenze della lesione si arrestano nell'ambito del territorio venoso del lato corrispondente, e tal'altra si estendono a quello dell'opposto lato, non è facile potere affermare. Molto probabilmente la ragione dovrà essere ricercata in condizioni favorevoli di indole anatomica costituite dalla ampiezza delle vie venose che pongono in comunicazione i territori venosi cavernoso-oftalmici dei due lati.

***

Nel nostro caso, anche nel periodo più grave della malattia, sono mancati i disturbi a carico della oculomozione, i quali con frequenza sono riferiti nelle storie cliniche di pazienti affetti da esoftalmo pulsante. Essi trovano la loro spiegazione nei rapporti che il III, il IV e il VI paio dei nervi cranici contraggono col seno cavernoso. Mentre il VI paio lo attraversa dall'indietro all'innanzi, situandosi sempre all'esterno dell'arteria carotide interna, gli altri nervi (III, IV paio) e la branca oftalmica del quinto paio decorrono nello spessore della parete esterna del seno cavernoso. Sarebbe interessante ricercare con quale frequenza si presentano le paralisi oculari nei malati di esoftalmo pulsante divenuto bilaterale per l'ampia comunicazione tra i due seni cavernosi; se predominano cioè nel lato dove è avvenuta la comunicazione diretta della carotide col seno cavernoso o nel lato opposto.

La posizione anatomica della ipofisi cerebrale così vicina al seno cavernoso ed al seno circolare del Ridley ha fatto rivolgere la nostra attenzione alla ri-

cerca di eventuali sindromi ipofisarie nel malato da noi studiato. Non abbiamo però riscontrato alcuna alterazione acromegalica nello scheletro, nè disturbi del tipo adiposo-genitale, nè glicosuria ipofisaria nè cachessia ipofiseopriva; non vi è stata mai ipotermia, nè ipertensione arteriosa, nè bradicardia. Solo la quantità dell'urina, misurata più volte, è stata trovata al disotto di un litro sia nei mesi invernali che in quelli estivi. Tale rilievo non è stato fatto, per quanto noi sappiamo, nei casi di aneurisma artero-venoso della carotide interna col seno cavernoso.

Noi non possiamo escludere con certezza le preesistenza di questa condizione all'insorgere dell'esoftalmo pulsante; però tutto porta a ritenere che la funzione renale doveva essere normale.

Il rilievo detto, diminuzione della quantità dell'urina emessa nelle 24 ore, non è stato fatto, per quanto noi sappiamo, nei casi di aneurisma artero venoso della carotide interna col seno cavernoso; sarebbe opportuno quindi accertare tale fatto nelle osservazioni future.

LETTERATURA.

SECONDI R *Esoftalmo pulsante. Storia e Conferenza clinica*. Annali di oftalmologia, anno X, fasc. 3, 1881.

FERRERO V. *Sopra un caso di esoftalmo pulsante traumatico*. Archivio italiano di Chirurgia. 1921, vol. 3, fasc. 5.

ARGANARAZ e DELFOR DEL VALLE. *Exoftalmos pulsatile bilateral*, etc. Rivista de la Asociacion medico argentina, tome XXV, 1919. Riferito in Journal de Chirurgie, tome XVI, n. 1, pag. 79.

ZELLER. *Chirurgische Behandlung der pulsirenden Exophtalmus*. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 111.

IV.

ISTITUTO DI NEUROPATOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. C. NEGRO

Nuovo processo di esame della sensibilità gustativa nelle paralisi facciali periferiche

per il dott. G. ROASENDA, docente ed assistente.

Se si applica un elettrodo della superficie di 80-100 cm.^{2} sulla regione sternale, e l'altro elettrodo, circolare, del diametro di 4 centimetri circa sulla nuca, a livello della parte alta della colonna cervicale: quando si chiuda con essi il circuito di una corrente continua, in modo che questo corrisponda all'anodo quello al catodo, e, aumentando progressivamente l'intensità della corrente, il galvanometro venga a segnare 10-12 milliampères, l'individuo sul quale si sperimenta prova una sensazione gustativa particolare sulla superficie della parte anteriore della lingua. Tale sensazione gustativa è, nelle persone normali, uguale nei due lati.

Quando invece si faccia la ricerca sopra pazienti affetti da paralisi perife-

rica del nervo facciale, non raramente avviene che l'ammalato noti la ricordata sensazione sulla lingua nel lato sano, mentre non prova sensazione gustativa speciale, o l'ha diminuita nel lato affetto.

Al paziente in esame si è spiegato, prima di incominciare la ricerca, ciò a cui deve fare attenzione durante la medesima, e lo si è invitato a dare, volta a volta, le successive indicazioni nel modo più rapido e preciso che sia possibile. Alla prima, e rispettivamente alle prime prove, le risposte per lo più non corrispondono, o ritardano: in seguito acquistano quel carattere di attendibilità, dovuto a miglior comprensione, da parte dell'ammalato, di quanto gli domandiamo e di quanto c'importa di conoscere.

L'esperienza può anche farsi strisciando lentamente coll'anodo (essendo l'intensità di corrente quella sopra ricordata), situato sul centro di figura, dal basso all'alto, lungo tutta la colonna cervicale.

Il paziente allora deve indicarci: 1° quando sulla lingua si manifesta una sensazione gustativa; 2° quando questa sensazione è percepita sulla superficie posteriore della lingua, e quando invece sulla superficie anteriore della medesima; 3° se la sensazione, sia nel primo come nel secondo caso, è percepita in modo uguale sui due lati della superficiè linguale, oppure se è percepita bene solamente su uno di essi, mentre sul lato opposto, corrispondente alla lesione periferica del nervo facciale, o la sensazione manca, od è molto diminuita.

Il soggetto sul quale facciamo l'esame, se è sufficientemente intelligente ed attento, ci dirà quasi sempre: 1° che, eccitando nel modo suindicato dal basso verso l'alto in corrispondenza della colonna cervicale, quando l'elettrodo è situato sulle ultime vertebre cervicali, la sensazione gustativa si percepisce sulla parte posteriore della lingua, ed è uguale nei due lati; 2° che quando l'elettrodo arriva a livello circa della parte media cervicale o più in su, la sensazione si ha sulla superficie della porzione anteriore della lingua, sul lato corrispondente a quello in cui il nervo facciale funziona normalmente. Nel lato invece in cui esiste la paralisi periferica del nervo facciale, la sensazione o si trova diminuita, oppure è mancante.

Durante la ricerca il paziente nota una ipersecrezione di saliva, e talora, quando l'intensità di corrente è abbastanza forte, delle parestesie sulla superficie della lingua, meno percepite, o non percepite sulla parte anteriore nel lato dove esiste la paralisi.

I fenomeni suddescritti mi sono apparsi interessanti e degni di studio. E siccome l'interpretazione di essi e la soluzione dei quesiti anatomici ed anatomo-fisiologici ad essi inerenti non può essere esaurita in breve tempo, così io ho creduto opportuno, dichiarando le lacune relative, comunicare senz'altro quanto io ho constatato in proposito, in rapporto colle conoscenze che io ho potuto procurarmi.

***

Qual'è il significato anatomo-fisiologico della constatazione da me fatta in molti casi di paralisi periferica del nervo facciale?

Per cercar di rispondere a questo quesito è necessario, in primo luogo, rievocare alcuni dati anatomici.

Il nervo facciale, penetrato nel condotto uditivo interno, e poscia nell'acquedotto di Falloppio, li percorre, uscendo poscia dal foro stilo-mastoideo. Esso è costituito da due radici: la radice interna, che rappresenta il tronco motore del nervo facciale, e la radice esterna, che corrisponde al nervo intermediario di Wrisberg.

Questo termina nel ganglio genicolato, il quale trovasi accollato al nervo facciale in corrispondenza dello *hiatus* di Falloppio.

Il nervo facciale, associato all'intermediario, dà nel suo decorso intrafalloppiano parecchi rami collaterali: i cosidetti rami intrapetrosi. Essi sono: 1° il nervo grande petroso superficiale; 2° il nervo piccolo petroso superficiale; 3° il nervo del muscolo della staffa; 4° la corda del timpano; 5° il ramo anastomotico col pneumogastrico.

Giova ora, per quanto c'interessa, fermarci sul quarto dei rami collaterali intrapetrosi del nervo facciale, vale a dire sulla *corda del timpano*.

Sul decorso periferico della corda del timpano le idee sono concordi. Questo ramo che si distacca dal facciale a qualche millimetro al disopra del foro stilo-mastoideo, attraversa la cassa timpanica (per ciò ha ricevuto il nome con cui è designato), entrandone per mezzo di un canale osseo, ed immettendosi parimenti, all'uscita, in un altro canale, da cui si dirige verso il nervo linguale, col quale decorre per distribuirsi poi alle ghiandole sottomascellare e sottolinguale, ed alla mucosa della metà o dei due terzi anteriori della lingua.

Trascurando le fibre concomitanti di origine simpatica, pare assodato che le sue terminazioni si distribuiscano ai corpuscoli del gusto nella parte della lingua a cui esse arrivano.

La corda del timpano avrebbe dunque, fisiologicamente, in gran parte un significato sensoriale — essa servirebbe, con una parte delle fibre che arrivano alla mucosa linguale, alla sensibilità gustativa.

Ritengo opportuno ricordare che dell'argomento si occuparono molti autori italiani. E non posso omettere la citazione dei lavori di Serafino Biffi e Giuseppe Morganti (1), pubblicati fin dal 1846, di Schiff, di Lussana (2), ecc.; dopo i quali le nostre conoscenze in proposito non si accrebbero di molto.

Ammessa l'ipotesi surricordata, che la corda del timpano abbia sotto la sua dipendenza la sensibilità gustativa della superficie anteriore della lingua — ipotesi che oramai è universalmente accettata, e che ha il valore, si può dire, di una constatazione di fatto — possiamo dare un'interpretazione, in linea provvisoria almeno, di una parte del fenomeno fisio-patologico da me constatato: Una lesione del nervo facciale nell'acquedotto di Falloppio, fin dove le fibre di esso decorrono insieme con quelle della corda del timpano, prende di necessità anche queste ultime: di conseguenza si devono notare disturbi nella sensibilità gustativa sulla superficie anteriore della lingua: di conseguenza ancora un metodo di ricerca, il quale provochi sensazioni gustative sulla parte anteriore della lingua darà risultati diversi nei due lati, se uno di essi pre-

(1) S. Biffi e G. Morganti. *Sui nervi della lingua.* Ricerche anatomo-fisiologiche: negli «Annali Universali di Medicina», luglio, agosto, settembre 1846. V. nelle «Opere complete di S. Biffi», ed. U. Hoepli, 1902, pag. 21 e seg.

(2) F. Lussana. *Manuale pratico di Fisiologia.* Padova, 1870, pag. 361 e seg.

senta una paralisi del nervo facciale per lesione del tronco nervoso nel tratto in cui decorre insieme colle fibre della corda del timpano.

***

Le conoscenze attuali riguardanti l'odologia delle fibre gustative decorrenti nel nervo facciale, dopo la sua entrata nell'acquedotto di Falloppio, fino alla mucosa della porzione anteriore della lingua attraverso alla corda del timpano sono, come s'è visto, ben determinate.

Ma altri dati ed altre ricerche sono necessarii per studiare e risolvere i problemi che, colla mia constatazione, si connettono.

Ne citerò qualcheduno:

1° paragonare i risultati di molti e ripetuti esami col mio metodo e con quello abituale, dell'esame della sensibilità gustativa coi gusti-campione (dolce, salato, acido, amaro), ed inoltre con quelli della sensibilità oggettiva tattile, dolorifica, ecc.;

2° stabilire se nei nostri risultati si tratti realmente di una vera ipoageusia, ovvero di un disturbo di impressioni sensitive di altro genere, o sensoriali indirette;

3° stabilire, coi dati anatomici che noi possediamo, o che dobbiamo procurarci con ricerche sperimentali, la via che seguono le fibre gustative tra il nervo facciale ed i centri;

4° interpretare, sulla base delle conoscenze anatomiche e fisiologiche procurateci, il rapporto che esiste fra la sede dello stimolo elettrico alla nuca, e la risposta della sensazione gustativa nella regione posteriore ed in quella anteriore della superficie linguale.

Quantunque io non sia in grado di risolvere ora i quesiti suindicati, accennerò tuttavia a quelle considerazioni che a proposito di essi ho potuto fare, e riferirò i dati bibliografici o sperimentali che fin'ora mi sono potuto procurare.

***

Riguardo allo studio comparativo dei fenomeni che si possono riscontrare nella paralisi periferica del nervo facciale col mio processo di ricerca, e di eventuali disturbi della sensibilità gustativa quali si possono verificare colle prove abituali delle soluzioni salate, amare, ecc., io ho constatato che talora alterazioni sono rilevabili coll'una e coll'altra modalità, talora invece (lasciando impregiudicata per ora la natura delle sensazioni) si ottiene una differenza di sensazioni gustative, anteriormente, sulla superficie dei due lati della lingua coll'eccitamento elettrico alla nuca, mentre l'esame fatto colle varie soluzioni non dà differenze apprezzabili. Quest'ultimo caso si presenta, secondo quanto io ho potuto osservare, nei casi lievi di paralisi facciale.

Non posso però, a questo proposito, consegnare dei dati precisi e sufficientemente numerosi, perchè l'insieme di essi serva a dare una regola generale: come pure non posso affermare con certezza, data la relativamente esigua quantità delle esperienze, che le varie forme di sensibilità (tattile, dolorifica, ecc.) sulla superficie della lingua subiscano delle alterazioni più o meno parallele ai disturbi del gusto messi in evidenza dalle mie ricerche.

***

Per una delle questioni accennate, se cioè cogli eccitamenti elettrici vengano stimolate veramente ed in modo diretto le fibre ovvero le terminazioni gustative della mucosa linguale, ricorderò che i fisiologi — i quali hanno studiato però la sensibilità gustativa per mezzo di stimoli elettrici con metodi diversi dai miei — non hanno in proposito opinioni concordi. Le discussioni rimontano ai tempi nei quali W. Erb (1) pubblicava il suo classico trattato di Elettroterapia. Questo Autore dice, a questo proposito, che non gli sembra impossibile il provocare sensazioni gustative con eccitamenti delle vie periferiche, e indipendentemente quindi da eccitazione diretta delle terminazioni stesse (fenomeni di elettrolisi *in situ*). — Richet (2) il quale riporta esperienze ed opinioni di Volta, di Du-Bois-Reymond, di Ritter, di von Vinstchgan, di Humboldt, di Rosenthal e di altri ancora, non ha conclusioni precise al riguardo.

Io ritengo che le mie esperienze possano avere un certo valore nella *vexata quaestio*, e che i miei risultati stiano piuttosto in appoggio dell'opinione che l'eccitamento elettrico colla corrente continua delle fibre nervose gustative sia in grado di provocare la sensazione indipendentemente dalla stimolazione diretta delle terminazioni del gusto, o di fenomeni elettrolitici che si potrebbero invocare responsabili delle sensazioni gustative stesse quando uno od entrambi i poli sono situati sulla mucosa linguale. Il fatto stesso che, quando lo stimolo, portato in due regioni abbastanza vicine della colonna cervicale, ora ci dà una sensazione gustativa, dirò così, globale sulla parte posteriore della lingua, ora invece ci sposta la sensazione stessa sulla porzione anteriore della mucosa linguale starebbe ad indicare, secondo il mio modo di vedere, che l'eccitamento si fa attraverso a sistemi diversi di fibre gustative: nel primo caso attraverso al sistema del glossofaringeo, nel secondo a quello della *corda del timpano*.

***

Ho detto sopra quale sia il decorso delle vie gustative dal tronco del nervo facciale dopo la sua entrata nell'acquedotto di Falloppio fino alla superficie della metà o dei due terzi anteriori della lingua.

Per questo riguardo, come ho fatto rilevare, gli Autori sono d'accordo. Le opinioni non sono invece concordanti per quanto si riferisce alle vie del gusto tra la corda del timpano ed i centri. La questione è dibattuta fino dai tempi di Schiff e di Lussana — e nemmeno dopo di essi non ha fatto passi decisivi verso la sua soluzione.

Ne parlo brevemente ora, facendo quasi un'aggiunta a questa mia nota. Non ho creduto di trattare questa parte anatomica insieme coll'altra riguardante la corda del timpano, appunto perchè, a differenza di quella, qui siamo ancora nel campo delle incertezze. Ciononostante, io non credo di dover passare sotto silenzio quanto i diversi ricercatori pensano sull'argomento, il quale, quando fosse definitivamente risolto servirebbe ad una più completa interpretazione del fenomeno da me osservato.

(1) W. Erb. *Handbuch der Elektrotherapie.* Leipzig, Vogel, 1882.
(2) C. Richet. *Dictionnaire de Physiologie.* Paris, F. Alcan, 1907, vol. III, pag. 628.

Lussana, nel suo Manuale di cui ho già fatto la citazione (pag. 362), in base alle sue esperienze afferma: « Il gusto della parte anteriore della lingua « dipende dalla innervazione della corda del timpano e per essa dal nervo in- « termediario ».

Lussana ritiene che la corda del timpano sia in rapporto col ganglio genicolato « analogo al ganglio di Andersch del IX. Rappresenta la continuazione « del nervo intermediario di Wrisberg, e così deriva dai corpi restiformi (Cusco, « Sappey) in prossimità originaria al glosso-faringeo (Scarpa), cioè con una « comunanza d'origine col nervo per eccellenza gustativo », e non ammette invece la via che Schiff riteneva la giusta: secondo la quale le vie gustative proverrebbero dal trigemino col seguente decorso: tronco del V, seconda branca, nervo mascellare superiore e ganglio sfeno-palatino, nervo vidiano, ganglio genicolato, nervo piccolo petroso superficiale, ganglio mascellare, ramo linguale, nervo linguale.

Altri Autori pensano in modo ancora differente. Nagel (1), riportando esperienze di Krause, Mac Lane, Tiffany, Blüher, ritiene, almeno per molti casi, che le vie gustative segnano il decorso corda-trigemino o attraverso il nervo grande petroso superficiale, ganglio sfeno-palatino e seconda branca, oppure per il nervo piccolo petroso superficiale, plesso timpanico, ganglio otico e terza branca del trigemino. I casi citati farebbero escludere la via segnata da Lussana. Ammette però che tali vie da lui indicate non debbano essere accettate in modo assoluto, inquantochè esistono anche secondo lui dei casi in cui la resezione del trigemino non diede come conseguenza disturbi gustativi apprezzabili.

Altri ammettono (Cassirer, Larguier des Baucels) (2) che in taluni casi la sensibilità gustativa di tutta la superficie linguale possa essere sotto le dipendenze del glosso-faringeo.

Per altri ancora (Gowers: v. Larguier des Baucels) tutta la superficie della lingua potrebbe essere innervata da fibre provenienti dal trigemino.

Il fatto che la resezione del ganglio di Gasser ora dà alterazioni, ora non ne provoca, ed in altri casi ancora le produce in ritardo fa pensare anche a Larguier che le vie gustative possano avere, nel loro tragitto, delle notevoli differenze individuali — se pure i fenomeni di alterata sensibilità gustativa che si manifestano dopo un certo tempo dalla resezione del ganglio di Gasser non debbano essere considerati conseguenti a particolari azioni trofiche, che interesserebbero gli organi sensoriali.

Sempre secondo Larguier le regioni vicine del *foramen caecum*, l'epiglottide ed il laringe, innervate dal laringeo superiore, ramo del vago, avrebbero da questo nervo le fibre destinate al gusto, per quanto esso si trova in tali regioni.

Si sono ancora occupati delle vie del gusto moltissimi altri studiosi, fra

---

(1) W. Nagel. *Handbuch der Physiologie des Menschen*, 1905, pag. 627.

(2) L. Larguier des Baucels. *Le goût et l'odorat*. Paris, A. Hermann et fils, 1912, pag. 18 e seg.

cui, notevolissimi, Zwaardemaker (1) e William Aldren Turner (2). Alcuni fatti importanti sono ricordati appunto da quest'ultimo Autore. Questi fra gli altri: che in lesioni del tronco del facciale (nell'acquedotto di Falloppio) il gusto può essere abolito non solo sui due terzi anteriori della mucosa linguale, ma anche sul terzo posteriore: e che in parecchi casi (Gowers ed altri) una lesione della radice sensitiva del trigemino, tra il ganglio di Gasser e l'encefalo aveva provocato abolizione della sensibilità gustativa, talora in corrispondenza dei due terzi anteriori, talora su tutta la superficie del lato in cui era avvenuta la lesione. Turner ammetterebbe il passaggio delle fibre gustative per la seconda e la terza branca del trigemino. Egli cita poi il caso Fergusson in cui, essendosi constatato durante la vita abolizione del gusto sui due terzi anteriori della lingua, mentre questo era conservato sul terzo posteriore, sulle fauci e sul palato molle, si trovò all'autopsia una piccola esostosi che comprimeva e divideva il nervo vidiano sinistro, ed in cui l'esame microscopico aveva dimostrato la degenerazione del nervo grande petroso superficiale, che si poteva seguire nel ganglio genicolato del facciale, in questo nervo, nella corda del timpano e nel nervo linguale. Questo caso è importante, e, fino ad un certo punto tenderebbe a far accettare, almeno per una parte dei casi la via: corda del timpano, facciale, ganglio genicolato, nervo grande petroso superficiale e nervo vidiano — non per tutti però, perchè, all'infuori delle opinioni diverse sopra ricordate, opinioni basate anch'esse sopra fatti constatati, se Schiff ha dimostrato che il taglio del nervo mascellare superiore al disopra del ganglio sfeno-palatino dava ageusia sui due terzi anteriori della lingua. Prevost e Bastian non avrebbero invece osservato tale disturbo coll'ablasione del ganglio sfeno-palatino o ganglio di Meckel.

Turner, in base a dati di fatto da lui riportati, ammette che le fibre gustative del nervo glosso faringeo possono o arrivare senz'altro alle radici del nervo, oppure seguire la via: nervo di Jacobson, nervo piccolo petroso superficiale, ganglio otico, ramo mascellare del trigemino.

Non meno incerti sono i dati che si riferiscono alle vie cerebrali del gusto. Secondo taluni Autori (Bechterew ed altri), il centro del gusto, nel cane e nella scimmia, si troverebbe in prossimità dell'opercolo rolandico. Esisterebbe un incrociamento parziale delle vie del gusto. Oltre al centro corticale, esisterebbe anche un centro inferiore perchè (Larguier) gli eccitamenti delle terminazioni gustative provocherebbero in taluni anencefali dei riflessi mimici, i quali sarebbero paragonabili coi riflessi che si possono mettere in evidenza nei soggetti normali.

Concludendo: con dati di fatto così precisi e così contradditorî ad un tempo, a seconda dei casi e degli sperimentatori, bisognerebbe, a tenor di logica, pensare ad una possibile variabilità nel decorso delle vie del gusto: tanto più che le opinioni citate non sono le sole — altre ne esistono ancora, di ricercatori

(1) Zwaardemaker. Die Geschmacksnerven - *Ergebnisse der Physiologie*, 1913, pag. 703.

(2) William Aldren Turner, nel capitolo *Nervo trigemino* (Malattie dei nervi cranici, nel Trattato delle malattie del sistema nervoso dell'Allbutt, traduz. italiana di Ferrio. — Torino, Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1904.

non meno diligenti di quelli sopra citati. Per aggiungerne ancora una, citerò quella relativamente assai recente di Sterzi (1). Autore attualmente molto apprezzato, a proposito del n. intermediario di Wrisberg. « Le fibre sensitive (di « tale nervo) provengono dalla parte anteriore della mucosa linguale, ed a « quanto sembra, *sono specialmente fibre della sensibilità tattile: è dubbio se « in parte siano anche fibre della sensibilità specifica.* ».

Il motivo di queste mie ricerche bibliografiche era di acquistarmi delle cognizioni allo scopo di poter tentare l'interpretazione del motivo per cui stimoli in punti diversi della colonna cervicale diano ora sensazioni gustative sulla superficie posteriore, ora invece sulla superficie anteriore della lingua.

Come si può constatare, nonostante tutta la mia buona volontà io non sono riuscito a procurarmi dati che, precisandomi le vie del gusto, sia per quanto riguarda il glosso-faringeo, come per la corda del timpano, mi abbiano messo in condizione di poter risolvere ora il problema.

Per il momento io debbo accontentarmi di fare quindi, per quanto m'interessa, un'ipotesi molto vaga. E cioè che lo stimolo elettrico alla nuca non provochi sensazioni di gusto perchè arrivi ai centri — è probabile che questi, sia per l'una come per l'altra porzione della lingua siano in immediata vicinanza, e quindi quando lo stimolo desse sensazioni gustative per aver eccitato questi, non si avrebbe differenza di sensazione fra le due parti, anteriore e posteriore della mucosa linguale — come anche che gli stimoli stessi non agiscano direttamente sulle terminazioni del gusto, perchè anche in questo caso non vi dovrebbe essere una differenza così spiccata a seconda della diversa posizione dell'elettrode, come è stato indicato. Dobbiamo ritenere adúnque — almeno come un'interpretazione probabile — che gli eccitamenti galvanici si facciano sentire sulle vie: di queste, quelle che arrivano alla porzione posteriore della muccosa linguale sono più facilmente raggiunte dallo stimolo galvanico quando l'elettrodo è situato più in basso — quelle che arrivano invece alla parte anteriore della lingua ricevono solo lo stimolo quando l'elettrodo è situato più in alto sulla colonna cervicale.

***

Prima di chiudere, cercherò di rispondere ad una domanda che vien fatta a proposito di molte pubblicazioni: quale importanza può avere il fenomeno osservato? Si tratta, per esso, di una constatazione con valore puramente dottrinario, oppure può avere una portata pratica di qualche valore?

Io ritengo che, dal lato scientifico, l'importanza del fenomeno non è limitata alla sua constatazione pura e semplice. Esso solleva una quantità di problemi, ad una parte dei quali io ho già accennato, la cui soluzione è intimamente legata alla sua interpretazione fisio-patologica: ed ai quali può portare dati che servono o potranno servire per la loro comprensione e delucidazione.

Per quanto riguarda poi il suo valore pratico ed immediato, poche considerazioni varranno, a parer mio, a farne valere il suo significato.

Il fenomeno ci dice intanto che — almeno per quanto risulta dalle mie os-

(1) G. Sterzi. *Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo*, vol. II, pag. 74. Padova, Edit. Braggi.

servazioni in casi di paralisi facciali periferiche, così dette *a frigore,* di vario grado — esistendo quasi sempre alterazioni delle fibre gustative della corda del timpano, si può concludere che la lesione del nervo facciale responsabile della pluralità di dette paralisi ha sede nel canale di Falloppio, al disopra del punto da cui si distacca la corda del timpano.

In secondo luogo, la constatazione o meno del fenomeno può assumere una indiscutibile importanza nei casi traumatologici e medico-legali.

A conferma, io citerò brevissimamente due casi osservati nel Reparto Neuropatologico dell'Ospedale Militare Principale di Torino, diretto dal professor Negro.

Un soldato subì qualche tempo fa durante il servizio militare una piccola operazione per ferita di guerra (esportazione di scheggia di proiettile), in vicinanza del foro stilo-mastoideo. Non contemporaneamente, ma qualche tempo dopo l'intervento operativo insorse una paralisi del nervo facciale nel lato in cui era stata praticata l'incisione.

Il soggetto, dopo un certo periodo di... meditazione latente, pensò che i due fatti, operazione e paralisi facciale, potessero essere messi d'accordo, agli effetti, si comprende, di indennizzo.

Cogli abituali metodi di ricerca non si poteva dimostrare, in modo inoppugnabile, l'indipendenza fra di loro dei due fatti morbosi. L'esame della sensibilità gustativa sulle due metà della lingua non aveva dato risultati attendibili.

Provando col mio processo, io ho potuto constatare in modo preciso che, ne lato affetto, esisteva ipoageusia sulla mucosa dei due terzi anteriori della lingua.

Tale constatazione ha, nel caso particolare, un'importanza notevolissima in questo senso. Se la ferita operatoria fosse stata la causa della paralisi facciale, la sua sede avrebbe escluso dalla lesione le fibre gustative. Infatti, mentre la ferita era esterna al cranio, la corda del timpano si distacca dal nervo facciale parecchi millimetri prima che questo esca dal foro stilo-mastoideo. E, d'altra parte, non si poteva pensare ad un fatto neuritico propagatosi verso l'alto per infezione della ferita, perchè questa era guarita *per primam.*

Per tale ragione io ho creduto logico di dover ammettere che la paralisi facciale periferica di quel soldato, e di cui esistevano degli esiti viemendabili, era di quelle comuni, *cosidette a frigore* o di origine reumatica, con sede della lesione nell'acquedotto di Falloppio, più in alto quindi del punto di uscita del nervo facciale dal foro stilo-mastoideo, e non causata quindi da lesione o da conseguenze dell'operazione.

In un altro degente nello stesso Reparto Neuropatologico, ex-soldato in attesa di provvedimenti medico-legali, per ferite a livello del mascellare inferiore e dell'articolazione temporo-mascellare, era presente una sindrome complessa istero-organica: esiti di paralisi facciale periferica, varie lesioni per retrazioni cicatriziali, anestesia sulla metà corrispondente del capo e della faccia, che arrivava in basso, sia anteriormente che posteriormente, ad una linea orizzontale attraversante la parte media della regione cervicale (di origine certamente funzionale).

Non essendo rilevabili accenni ad ipoageusia sulla superficie anteriore della metà della lingua in questo lato provocabili col mio procedimento di ricerca, io ho creduto che tale reperto negativo potesse essere una conferma dell'asserzione di quel paziente, il quale affermava che il nervo facciale era stato leso contemporaneamente alla ferita di guerra: affermazione che non si sarebbe potuto controllare in altro modo.

***

Questa mia pubblicazione, la quale non ha esaurito l'argomento sia per quanto riguarda le modalità di provocazione del fenomeno, sia per ciò che concerne la sua trattazione anatomo fisiologica, e la sua importanza clinica o medico-legale, sarà probabilmente seguita da altre, non appena io abbia avuto più vasto materiale o fatto ulteriori constatazioni. Mi basta ora di aver accennato al fatto constatato, e di aver messo in evidenza, risolvendole solo per quanto ho potuto, le questioni che ad esso sono intimamente legate, sperando che anche altri vorranno portare in seguito il loro contributo di nuovi studi, e di ulteriori ricerche che valgano a completare le osservazioni e le considerazioni da me fatte ora sull'argomento che è oggetto della presente nota.

RIASSUNTO.

Strisciando coll'elettrodo positivo di circa 4 cm. di diametro dal basso verso l'alto medialmente, lungo la linea apofisaria della colonna cervicale (essendo l'intensità di corrente uguale a 10-12 milliampères, mentre l'elettrodo è più in basso, il soggetto sul quale si sperimenta prova una sensazione gustativa alla base della lingua, quando invece l'elettrodo è più in alto sulla colonna cervicale, la sensazione stessa si ha in corrispondenza della mucosa linguale nella sua porzione anteriore.

Nei casi di paralisi facciale periferica in cui la lesione del nervo è nel canale di Falloppio, la sensazione gustativa così provocata sulla superficie anteriore della lingua nel lato della lesione si trova per lo più notevolmente affievolita o mancante.

Tale nuovo processo di ricerca della sensibilità gustativa sulla porzione anteriore della superficie linguale per mezzo dello stimolo galvanico positivo applicato a livello della colonna cervicale ha la sua importanza perchè in casi di paralisi facciale periferica può mettere in evidenza la compartecipazione alla lesione della corda del timpano anche quando ciò non riesce cogli altri metodi di ricerca della sensibilità gustativa.

Il processo di ricerca indicato ha dunque valore per stabilire la diagnosi di sede nelle lesioni periferiche del nervo facciale — e può essere adoperato con vantaggio per lo studio e per la soluzione di taluni problemi medico-legali, come è dimostrato da due casi succintamente riferiti.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp*

(52

Anno XXIX Roma, 1° Ottobre 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI.

Itteri statici e dinamici.

Prof. GIUSEPPE SABATINI, aiuto.

Nella discussione non mai chiusa sulla patogenesi dell'ittero, la letteratura di questi ultimi anni ha portato il vasto contributo di numerosi lavori clinici e sperimentali. Di essi mentre alcuni tendono a rafforzare le teorie ortodosse sulla dipendenza diretta ed unica dal fegato della formazione dei pigmenti biliari, altri arrivano alla negazione estrema di ogni attività epatica nella biligenesi, attribuendo al fegato una semplice funzione escretoria di prodotti, che si troverebbero preformati nel sangue.

Però da questi molteplici lavori recenti sono emersi anche alcuni dati di fatto, abbastanza bene osservati, sì da essere accettabili, i quali portano ad ipotesi e conclusioni, che potrebbero avere il più vivo interesse teorico e pratico.

Come già accadde per lo studio dei reni, anche per il fegato — e a maggior ragione — le ricerche chimiche si sono spostate verso il siero di sangue, dove ovviamente si preferisce oggi di ricercare gli elementi normali e patolo-

gici. Sui metodi meno recenti per la ricerca di piccole quantità di pigmenti biliari nel sangue si può consultare la rivista sintetica e critica di Posselt (*Zentralblatt f. inn. Med.*, 1907). I metodi posteriori a questa pubblicazione sono riportati nell'opera di Hijmans v. den Bergh (*Der Gallenfarbst inn. Blute*, 1918) e nel mio lavoro su una nuova reazione per lo studio della bilirubinemia (*Il Policlinico*, Sez. Prat., 1922).

Le varie reazioni proposte hanno naturalmente limiti di applicabilità ed indicazioni differenti. Ma per questo nostro studio c'interessa la reazione diazoica di Ehrlich perchè essa, nelle mani di van den Bergh ha dato risultati per le cui interpretazioni quest'autore ha formulato interessanti ipotesi, già vivacemente sostenute o combattute nelle pubblicazioni, che numerose hanno subito seguito il lavoro originale.

Nel 1883 Ehrlich pubblicò la diazoreazione, e notò che aggiungendo ad una soluzione alcoolica di bilirubina una piccola quantità di soluzione di sali di diazonio, in ambiente acido, ha luogo la formazione di un azocolore: è questa l'azobilirubina, successivamente studiata ed isolata da Pröscher (1900).

Secondo Orndorff e Teeple (1904) possono in questa reazione prodursi due azocolori, la monazobilirubina e la disazobilirubina, in quanto che una molecola di bilirubina può legarsi con 1 o 2 molecole di sale di diazonio.

L'azobilirubina ha la proprietà di reagire come gl'indicatori chimici, cioè con un colore rosso rubino in soluzione neutra o quasi neutra, un colore viola in soluzione acida, un colore verde in soluzione alcalina; e queste differenti soluzioni presentano, secondo Formanék, uno spettro caratteristico.

Il limite di sensibilità di questa reazione, per soluzioni alcooliche di bilirubina chimicamente pura, raggiunge 1:1.150.000.

Come già Ehrlich affermò, nessuno dei pigmenti biliari noti, derivati o non dalla bilirubina (e ciò vale specialmente pel principale prodotto di ossidazione di questa, la biliverdina) dà la reazione in parola. Solo il primo grado di ossidazione della bilirubina, che corrisponderebbe alla biliprasina di Dastre e Floresco, darebbe, secondo v. den Bergh, la reazione diazoica.

È naturale che la facilità di tecnica, la specificità, la sensibilità, l'evidenza di apprezzamento della reazione di Ehrlich spingessero ad applicarla per lo studio clinico della bilirubinemia. E di ciò si occupò per primo Hijmans v. den Bergh.

La tecnica seguita fu quella di Ehrlich, adoperando la soluzione diazoica originale. A 25 cc. della soluzione 1ª (acido solfanilico 1 gr., acido cloridrico 15 cmc., acqua distillata q. b. per 1000 cmc.) vengono aggiunti ¾ di cmc. della soluzione 2ª (nitrito di sodio 0,5 gr., acqua distillata 100 cmc.). Questa miscela va fatta al momento dell'uso, e non deve contenere eccesso di acido nitrico (ciò che si prova colla reazione dello ioduro di potassio + salda d'amido, la quale non deve colorarsi in bleu).

Preparata la soluzione di diazonio, si esegue la reazione nel modo seguente: ad 1 volume di siero di sangue, possibilmente limpido e chiaro, si aggiungono 2 volumi di alcool a 96°; il precipitato che si forma s'allontana mediante centrifugazione, ed il liquido chiaro sovrastante, il quale contiene quasi tutta la bilirubina presente, viene decantato o ancora meglio aspirato con pipetta.

Ora ad 1 volume di questo liquido si aggiunge ¼ di volume di soluzione diazoica precedentemente preparata. Se è presente la bilirubina, si ha subito una colorazione, di variabile intensità, che va dal rosso violaceo al violetto. Alcune volte accade che la soluzione alcoolica sia un poco torbida. Secondo van den Bergh questo intorbidamento dipende da acidi grassi, i quali precipitano, e per rischiararla basta riscaldare la provetta o meglio ancora aggiungere 1 2 gocce di etere o ½ cmc. di alcool.

Per assicurarsi che si tratti di bilirubina si possono saggiare le variazioni dell'azocolore: aggiungendo ad una piccola parte del liquido di reazione un paio di gocce di acido cloridrico il colore vira al bleu; aggiungendo ad una altra porzione qualche goccia di lisciva di soda si determina un viraggio al verde bluastro. Secondo van den Bergh la soluzione acida ha una fascia di assorbimento sui 540-610 $\mu\mu$ dello spettro, l'alcalina sui 500-630 $\mu\mu$.

La reazione così descritta è evidentissima anche eseguendola su 0,5 cmc. di siero. E questa piccola dose è appunto quella adoperata per le nostre esperienze (1).

Col metodo che sono venuto descrivendo, Hijmans v. den Bergh fece numerosi studi sulla bilirubinemia; si occupò della bilirubinemia cosìddetta fisiologica, della bilirubinemia patologica senza bilirubinuria, della soglia di eliminazione renale della bilirubina circolante (1:50.000), delle modificazioni della bilirubinemia nelle varie malattie del fegato e del sangue, ecc.

Durante queste sue ricerche, van den Bergh ebbe per caso a notare come la reazione diazoica alcune volte potesse avvenire anche all'infuori dell'aggiunta di alcool. E precisamente in primo tempo assodò che se si aggiunge, nelle proporzioni dovute, il liquido di Ehrlich *direttamente* alla bile o ad una soluzione acquosa di essa, si manifesta la colorazione caratteristica; se invece si aggiunge lo stesso liquido ad una soluzione alcalina, successivamente neutralizzata, di bilirubina chimicamente pura, la reazione non ha luogo: in questo caso è assolutamente indispensabile, per ottenerla, di aggiungere l'alcool.

Di fronte a questo diverso comportamento della bilirubina a seconda che si tratti di una soluzione di bilirubina chimicamente pura o del pigmento disciolto naturalmente nella bile, egli distinse rispettivamente una *reazione indiretta,* indicando con questo nome la reazione che compare solo quando prima dell'aggiunta del reattivo diazoico di Ehrlich sia stato aggiunto l'alcool, la cui presenza è indispensabile per dare la reazione positiva; e una *reazione diretta,* che è quella che si può ottenere aggiungendo direttamente il reattivo di Ehrlich al liquido, che contiene bilirubina, senza la preventiva aggiunta di alcool.

Riportando queste sue osservazioni ai sieri di sangue normali od itterici il van den Bergh osservò come tutti i sieri (per effetto della bilirubinemia fisiologica) dànno la reazione indiretta; mentre solo una parte dei sieri itte-

(1) Tralascio assolutamente di occuparmi in questo lavoro delle applicazioni, che la reazione diazoica può avere nelle determinazioni quantitative, per via colorimetrica, del tasso bilirubinico del siero di sangue. Rimando per questa parte, già oggetto di parecchi studi, ai lavori di Hijmans v. den Bergh, Lepehne ed altri, citati nella letteratura, che trovasi in fondo.

rici dà la reazione diretta. E i sieri, i quali dànno la reazione diretta, possono avere un diverso comportamento: alcuni manifestano la caretteristica colorazione dal rosso rubino al violetto immediatamente dopo l'aggiunta del reattivo; questa egli chiamò *reazione diretta pronta od immediata* e perchè sia tale deve avvenire entro i primi 30'' dall'aggiunta del reattivo; altri sieri dànno la reazione diretta solo dopo un certo tempo, che va da ½ minuto ad alcune ore, e questa è la *reazione diretta ritardata.* Infine alcuni sieri, come notarono Feigl e Querner, dànno una reazione immediata parziale, che solo successivamente si completa: si parla in questi casi di *reazione difasica.*

La parte per noi più importante di queste ricerche è rappresentata dai risultati ottenuti ricercando la reazione diazoica *diretta* (pronta o ritardata) ed *indiretta* sui sieri di sangue.

In base al comportamento di queste reazioni, Hijmans v. den Bergh potè distinguere due gruppi di sieri.

I Gruppo. — *Sieri di infermi con ittero da stasi o meccanico.* — In tutti i casi nei quali esisteva un ittero meccanico, dovuto cioè nettamente ad un ostacolo posto lungo le vie biliari, per cui si produceva riassorbimento di bile già escreta, egli ottenne una *reazione diretta pronta.*

Detta reazione si determinava aggiungendo ad 1 volume di siero, 2 o più volumi di acqua distillata, e quindi facendovi cadere ¼ fino a ½ volume di reattivo di Ehrlich. In tutti questi casi si aveva una reazione immediata, al massimo entro i primi 30 secondi.

II Gruppo. — *Tutti gli altri sieri, contenenti bilirubina in quantità più o meno normale,* non proveniente però da riassorbimento di bile per ostacolato deflusso: casi dunque in cui la bilirubinemia va ascritta o a malattia della cellula epatica o ad alterazione del sangue o ad aumentata bilirubinogenesi.

Questi sieri dànno la *reazione diretta ritardata,* che cioè si presenta solo dopo ½ minuto, e si prolunga lentamente per 2-4 e più minuti prima che raggiunga il massimo.

Se però ad essi si aggiunge prima alcool e si pratica poi la reazione (indiretta), questa si produce immediatamente e nel suo massimo di intensità.

I sieri che dànno questa reazione sono quelli provenienti da malati di ittero emolitico, anemia perniciosa, subittero da scompenso cardiaco, da nefrite cronica, ecc.

Dei sieri di questo gruppo, alcuni presentano un peculiare comportamento. Notevole in modo speciale è quello dei cardiaci scompensati. In questi infermi, quando comincia a presentarsi un lieve aumento del tasso bilirubinico del sangue, indice di stasi sanguigna del fegato, il siero dà solo la reazione ritardata; nei casi gravissimi invece, ciò che può vedersi succedere in secondo tempo anche in uno stesso siero, si può avere anche la reazione diretta pronta. Tale comportamento si spiegherebbe ammettendo come in un primo tempo la cellula epatica, disturbata nella sua funzione per effetto della cattiva circolazione sanguigna, porta ad un tipo di ittero, che non è da stasi e riassorbimento; questo invece interviene quando il fegato è talmente disteso dal sangue, per effetto della stasi, da prodursi vero ostacolo nel deflusso attraverso i capillari biliari.

In questo stesso gruppo si possono far rientrare anche alcuni sieri di animali, i quali presentano una colorazione gialla per bilirubinemia fisiologica, come p. es. il siero normale di cavallo, o alcuni liquidi contenenti bilirubina per produzione comunemente ritenuta locale, come alcuni essudati o transudati inizialmente emorragici. Questi dànno la reazione diretta ritardata o la reazione indiretta.

In base a questi dati di fatto, della cui spiegazione ed interpretazione ci occuperemo più oltre, Hijmans van den Bergh ha creduto di potere, in via chimica, distinguere quegli itteri, i quali provengono da un ostacolo meccanico al deflusso normale lungo le vie biliari, e che sono quindi dovuti a riassorbimento di bile, che già ha attraversato il fegato: e per questi itteri ha proposto il nome di *itteri meccanici o statici;* e quegli itteri, nei quali non si può ammettere, e non si trova, alcun ostacolo al deflusso, e la cui interpretazione è ancor oggi controversa e si fa risalire o ad una malattia della cellula epatica o ad una insufficienza della medesima, per cui non è in grado di eliminare la quantità di bilirubina che si trova preformata nel sangue in quantità normale o aumentata, come accade nelle emolisi attive: per questi itteri egli ha proposto il nome di *itteri dinamici.*

Impostato così il problema, vari autori si sono occupati dell'argomento, e hanno pubblicato risultati interessanti ed abbastanza concordi.

Lepehne ha anzitutto confermato in base ai risultati della reazione diazoica di Ehrlich-Pröscher, che esiste una bilirubinaemia fisiologica.

Per quanto riguarda la bilirubinemia fisiologica non è qui il caso di addentrarci: in Italia se ne è occupato, con altri metodi, lo Zoia.

Circa la distinzione tra bilirubina statica e dinamica Lepehne confermò le vedute di v. den Bergh ed ammise con sicurezza che la differente reazione della bilirubina potesse servire sempre a distinguere gli itteri determinati da un ostacolo, ovunque posto, al deflusso delle vie biliari, da quelli dovuti ad una mancata eliminazione di pigmento da parte delle cellule epatiche, per effetto di malattia di esse o di iperproduzione pigmentaria generale.

Inoltre Lepehne cercò di riprodurre sperimentalmente in cani ed in conigli i due differenti tipi di ittero (lo statico ed il dinamico) e studiarli di fronte alla reazione diazoica. Per l'ittero statico egli ricorse alla legatura del coledoco: circa il dinamico cercò di riprodurlo mediante l'avvelenamento da toluilendiammina e le iniezioni di sangue; studiò inoltre la bilirubinemia da fame nei cani.

I risultati ottenuti per questa via sperimentale dal Lepehne sono scarsi e contraddittori.

Circa l'ittero statico egli, dopo la legatura del coledoco, in alcuni cani (esperimentò in tutto su cinque) vide crescere rapidamente il tasso di bilirubina nel sangue, in altri lentamente. E la reazione diazoica, che in questi animali doveva essere di tipo statico, cioè pronta, nel maggior numero delle prove, specie al principio, si dimostrò ritardata.

Egli cerca di spiegare in modo tutto ipotetico la cosa, ritenendo che in primo tempo la legatura del coledoco porti a semplice ostacolo di eliminazione di bile, che si accumula nel sangue, e che non ha perciò attraversato il

fegato, e quindi dà la reazione a tipo dinamico; solo in secondo tempo, quando la cistifellea e le vie biliari si sono dilatate e messe sotto pressione, compare nel sangue bile da riassorbimento, che dà la reazione pronta.

Ancora più inattesi sono i risultati ottenuti in tre cani dopo l'avvelenamento con toluilendiammina. In tutti si ebbe sviluppo di ittero a tipo statico (reazione diazoica immediata). Il Lepehne si trae d'imbarazzo ammettendo in questo caso che l'ittero sia dovuto a cause meccaniche: la toluilendiammina si elimina pel fegato, produce una colangite, quindi trombi biliari nel senso di Eppinger, ed infine ittero da stasi.

Thannauser e Andersen riconoscono la esattezza di questo differente comportamento, di fronte alla reazione diazoica, dei sieri provenienti da infermi di ittero da stasi oppure di ittero emolitico, anemia perniciosa, ecc.; dichiarano però che a loro modo di vedere è per lo meno arrischiato concludere, dal decorso di una reazione chimica, per il luogo di produzione della bilirubina. Essi cercano di dare del fenomeno una spiegazione che discuteremo oltre.

Rosenthal e Meier, nella clinica di Minkowski (Breslavia), hanno dimostrato che l'ittero dei neonati, al pari di quello emolitico e dell'ittero degli anemici perniciosi, è caratterizzato da un ritardo della diazoreazione diretta o da mancanza d'ipercolesterinemia. Nei cani e nei gatti l'ittero da toluilendiammina dà la reazione diretta pronta e l'ipercolesterinemia: ciò concorda con i dati di Lepehne. Ittero a tipo statico dà nei cani l'intossicazione da fosforo, ciò che sarebbe egualmente inatteso, da un punto di vista teorico. La fenilidrazina invece dà nel cane, con un'anemia intensa, un ittero sanguigno lieve, a tipo dinamico (reazione diretta ritardata).

De Martini, mentre conferma «l'alto e sufficiente valore dimostrativo» delle esperienze di v. den Bergh e di Lepehne, sembra dare, fra altre giuste osservazioni, una certa importanza all'acqua aggiunta al siero, e che agirebbe come l'alcool (?). Notisi che v. den Bergh consiglia di diluire 0.5 di siero in 1-2 vol. d'acqua (1). Ed io, come presto dirò, mi sono assicurato della nessuna influenza dell'aggiunta d'acqua al siero, tranne una diminuzione della intensità globale del colore.

Lubarsch in una relazione alla Società tedesca di Medicina (luglio 1921) non approva, da un punto di vista teoretico, la distinzione di van den Bergh in itteri statici e dinamici, e propone la distinzione in itteri epatocellulari ed anepatocellulari. In una contemporanea relazione alla medesima Società, Kraus ammette la distinzione di v. den Bergh, con la «riserva» che ci si esprima così: «Nei rapporti patologici la bilirubina da stasi (epatica) dà la reazione diazoica diretta, la bilirubina normalmente presente nel sangue, o quella da emolisi patologica, che sembra stare in rapporto colla milza o rispettivamente coll'apparato reticolo-endoteliale, dà la reazione ritardata o l'indiretta».

Holzer ha comunicato esperienze che confermano la distinzione in itteri statici e dinamici.

Mac Nee ha infine pubblicato 4 casi di ittero controllati al tavolo operatorio e studiati dal punto di vista della reazione diazoica. In due casi in cui la reazione diretta era stata negativa e si era nondimeno ammessa l'esistenza di una calcolosi epatica con ittero, aperto l'addome l'operatore trovò le vie

biliari pervie e la diagnosi fu mutata in quella di ittero catarrale (!). Nel terzo caso la reazione diretta era stata prontamente positiva e al tavolo operatorio si trovò un grosso calcolo della cistifellea ed il coledoco quasi del tutto occluso da aderenze. Nel quarto caso, pur'esso con reazione diretta positiva, all'operazione si trovò un cancro della testa del pancreas, che era causa dell'ittero meccanico. L'Autore quindi conclude per il valore e l'importanza diagnostica della reazione diazoica.

Tutte le osservazioni, che sono venuto riportando, prescindendo dall'interpretazione del fenomeno, concordano notevolmente nell'ammettere la realtà di una differenziazione chimica della bilirubina nelle due categorie, che messe in rapporto colla clinica, risponderebbero giustamente alla denominazione loro data dal v. den Bergh, di itteri statici e dinamici.

Il fatto dunque in sè esiste: ed è nei rapporti della clinica, che noi abbiamo voluto studiarlo.

Ho preparato i reattivi secondo la formula di Ehrlich-Pröscher: ed ho eseguito le reazioni col metodo, quale è usato e descritto da van den Bergh nei suoi lavori.

Per la reazione diretta ho preso 0,5 cmc. di siero limpido e possibilmente non emolitico, vi ho aggiunto 1 cmc. di acqua distillata e quindi 0,3 cmc. di reattivo di Ehrlich preparato unendo i due liquidi al momento dell'uso. Una colorazione più o meno intensa rosso-rubino o rosso-viola, che si manifestava entro i primi 30 secondi veniva notata come reazione *diretta pronta;* oltre i 30'' fino a 2 o più ore come reazione *diretta ritardata.* Solo in rari casi ho potuto con sicurezza apprezzare la reazione *difasica.* Noto però che ho tante volte, con attenta e prolungata osservazione, visto aumentare dopo i 30'', più o meno nettamente, di intensità la reazione diretta pronta, che avrei dovuto registrare troppe reazioni come difasiche, se avessi voluto giudicarle con minor rigore di evidenza.

E qui sia prevenuta una possibile obbiezione. Già il v. den Bergh (loco cit.) dice che il ½ vol. di siero va diluito con 1 vol. di acqua distillata, prima della reazione; or bene, ho voluto assicurarmi che questa diluizione non disturbasse i risultati, ed ho quindi eseguito contemporaneamente la reazione diretta su siero puro e su siero diluito al doppio con acqua distillata. Il siero proveniva da ammalati con ittero da colelitiasi (2 casi), ittero in anemia perniciosa (1 caso), malaria in atto (2 casi), ittero da epatite luetica (1 caso). In tutte le prove non ho notato differenza alcuna di comportamento della reazione diretta, fosse essa pronta o ritardata, usando siero puro o diluito con acqua.

Per la reazione indiretta ho operato così: A ½ cmc. di siero si aggiunge 1 cmc. di alcool a 95-96, il precipitato albuminoideo che si forma, ed è più o meno tinto in giallo, viene allontanato per centrifugazione, si decanta il liquido alcoolico sovrastante (il che avviene facilmente perchè il precipitato compresso nel fondo della provetta di centrifuga non si smuove) e su 1 cmc.

(1) *Der Gallenfarbstoff im Blute,* pag. 35. Un esemplare di questa monografia, assolutamente introvabile presso i librai, perchè esaurita, mi è stata gentilmente donata dal prof. v. den Bergh, che ringrazio.

di questo liquido si esegue la reazione, coll'aggiunta di 0,3-0,4 cmc. di reattivo diazoico. La positività della reazione è data da una tinta violacea, che può essere pallidissima oppure intensa come l'inchiostro violetto.

Con questa tecnica ho saggiato n. 46 sieri appartenenti a individui sani e ad infermi di malattie epatiche e non epatiche.

Il campione di sangue veniva prelevato dalla vena del braccio e il siero veniva fatto spontaneamente separare, lasciando il tubo in riposo per alcune ore, e perfino un'intiera giornata.

Non ho mai eseguita la reazione a distanza maggiore di 24 ore, essendo noto che la bilirubina facilmente si trasforma in biliverdina e avendo il Lepehne dimostrato che la perdita di bilirubina di un siero itterico può raggiungere il 100 % dopo qualche giorno.

I sieri che ho adoperati erano generalmente limpidi: però ho potuto assodare che la presenza di qualche emazia o un lieve grado di emolisi non disturba la reazione, e tutt'al più nelle reazioni dirette, fatte su ½ cmc. di siero non diluito, può rendere difficile l'apprezzamento di una lieve colorazione rossa, espressione di reazione positiva. La lettura dei risultati veniva fatta nei primi 30'' per le reazioni dirette immediate e almeno durante tutta la successiva ora per le reazioni ritardate.

Ho segnato come reazioni negative quelle, che dopo un'ora non avevano dato alcun risultato; queste reazioni generalmente non si modificavano, anche se lasciate per 24 ore.

Le reazioni positive si mantengono immodificate sia tenendo i tubi alla temperatura ambiente sia conservandoli in ghiacciaia.

Nella maniera suesposta, le mie esperienze sono state dunque portate su 46 differenti campioni di siero; per alcuni sieri furono eseguite le prove ripetutamente.

Dei 46 sieri esaminati, 19 riguardavano il sangue di individui da ritenersi aventi normale la funzione di produzione, elaborazione ed eliminazione dei componenti della bile; individui cioè senza traccia di ittero, senza precedenti anamnestici che facessero pensare a malattie epatiche e senza dati obbiettivi a carico del fegato.

1-19. — Per brevità non riporto, neanche in sunto, i protocolli riguardanti questi infermi, numerati appunto dall'1 al 19. La lettura di tali protocolli non sarebbe particolarmente interessante; essi sono eguali, salvo beninteso i risultati, agli altri 27 protocolli, che riproduco nel lavoro. Riguardano individui sani o con lievi affezioni delle vie respiratorie, pleurite essudativa, arteriosclerosi, nefrite cronica, ecc.

In tutti questi 19 sieri, in cui nessuna ragione capace di alterare la normale bilirubinemia esisteva clinicamente, la reazione diretta immediata è stata *sempre negativa*. La reazione diretta ritardata è stata negativa in 16 casi. La reazione indiretta non è stata eseguita in 6 casi ed è riuscita positiva in tutti gli altri, con intensità leggera o media.

Vengono subito dopo 11 casi di ittero nettamente da ritenzione, così distinti:

20. Pac. (U). — Ittero da cancro delle grosse vie biliari. Prelevato il campione di sangue 28 marzo 1922; eseguite le reazioni del siero 29 marzo 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

21. Proiet. (U). — Cancro dello stomaco con metastasi epatiche. Ittero. — Prelev. 28 marzo 1922; reazione 29 marzo 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva (il colore rosso rubino rinforza entro i successivi 5 minuti: tipo difasico di reazione); *indiretta*, non eseguita.

22. Cas. (D). — Ittero da colelitiasi. Prelev. 3 aprile 1922; reazione 4 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva + + (il colore rubino rinforza entro i successivi 5 minuti: tipo difasico della reazione); *indiretta*, positiva.

24. Ciapp. (D). — Ittero da colelitiasi. Prelev. 27 aprile 1922; reazione 28 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

25. Sab. (U). — Ittero da calcolosi biliare; cirrosi secondaria (constatata all'atto operativo). Prelev. 27 aprile 1922; reazione 28 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva + + +; *indiretta*, positiva.

26. Giann. (D). — Ittero da occlusione per calcolo e probabile tumore. Prelev. 28 aprile 1922; reazione 29 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

27. Giul. (U). — Tumore dell'ilo epatico; ittero; ascite. Prelev. 3 maggio 1922; reazione 3 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva (il colore rosso rubino rinforza entro i successivi 10 minuti: tipo difasico di reazione); *indiretta*, positiva.

28. Ross. (D). — Ittero da calcolosi epatica. Prelev. 10 maggio 1922; reazione 10 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

29. Cav. (D). — Ittero da cancro del fegato e delle vie biliari. Prelev. 10 maggio1922; reazione 10 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

30. Inz. (U). — Ittero da colelitiasi. Prelev. 19 giugno 1922; reazione 19 giugno 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva + + +; *indiretta*, positiva + + +.

Sono 11 casi nei quali la diagnosi clinica era sicura, ed in molti poi fu controllata dal chirurgo od anche al tavolo anatomico (poichè io ho tenuto ad eliminare in questo, come in tutti gli altri gruppi di malati studiati, ogni possibile cagione di discussione diagnostica, rigettando senz'altro dal mio studio i casi clinicamente non chiari, o per la cui diagnosi non fosse possibile avere poi l'accertamento operatorio o necroscopico).

Tutti questi casi, senza eccezione, hanno reagito secondo il tipo di bilirubina da stasi (diazoreazione diretta immediata positiva), e ciò in maniera più o meno intensa, ma sempre evidentissima. Si ha dunque innanzi tutto una conferma assoluta a questa parte, della distinzione chimica della bilirubina da stasi, affermata da Hijmans v. den Bergh e da altri osservatori.

Al tipo statico della bilirubina il v. den Bergh, oltre questo speciale tipo di reazione diazoica, attribuisce altri due caratteri: *l'uno* è che trattando con alcool un siero di sangue che dà una reazione diretta, si forma un precipitato albuminoideo il quale assorbe una grande quantità di pigmento biliare, mentre il precipitato dei sieri, che dànno solo la diazoreazione indiretta, assorbe poco o nulla pigmento.

Io non mi sono potuto convincere, nelle mie ricerche, dell'altrettanta giu-

stezza di questo carattere differenziale, che in una certa misura il v. den Bergh vuole rendere indipendente dalla quantità percentuale del tasso bilirubinemico degli itteri da stasi.

Anzitutto non è giusto che un intenso assorbimento di pigmento biliare da parte del precipitato albuminoideo determinato dall'alcool sia proprietà dei soli sieri contenenti bilirubina statica: io ho visto precipitati fortemente colorati dai pigmenti anche nel caso di ittero emolitico famigliare ed in quello di ittero nel decorso di un'emoglobinuria malarica grave, che riporto più oltre. Eppure in tutti e due questi casi, per non citare altri meno dimostrativi, l'origine *dinamica* della bilirubina dovrebbe ritenersi quanto mai tipica, secondo le vedute moderne.

Ma sono andato più oltre.

Su 9 dei casi di *ittero statico* riportati in questo gruppo ho cercato di determinare, con altri metodi oltre quello di Ehrlich-Pröscher, la bilirubina, prima e dopo la precipitazione alcoolica; ed in pari tempo ho cercato di riestrarre dal precipitato proteico la bilirubina, il che più o meno facilmente s'ottiene. Da queste ricerche ho dovuto concludere, che *percentualmente* riportata, la quantità di bilirubina assorbita dal precipitato varia così ampiamente, da non poter l'assorbimento servire a costituire un carattere della specie di bilirubina.

Il v. den Bergh si è servito dell'apprezzamento ottico della tinta del precipitato albuminoideo per dedurne la quantità della bilirubina assorbita. Questo è un criterio assai fallace. Infatti nei precipitati serici, i quali sono *normalmente* alquanto gialli, la loro tinta è meno visibile, su questa gradazione gialla, se è determinata dalla sola bilirubina, di quello che non lo sia, se contemporaneamente esistono piccole quantità di biliverdina. Ora è noto che negli itteri da stasi trovasi nel siero di sangue, accanto alla bilirubina (e forse per ossidazione avvenuta lentamente nel circolo e nei tessuti), una più o meno notevole quantità di biliverdina, che è quella che rende il precipitato di questi sieri ingannevolmente più intenso nella colorazione.

L'altro carattere, che viene attribuito alla bilirubina da stasi, è la più rapida ossidazione in biliverdina; per determinare la quale il v. den Bergh si è servito egualmente dell'apprezzamento ottico, seguendo il decorso de la reazione di Furth, o lasciando ossidare all'aria i sieri. Ma egli non ha seguito con determinazioni quantitative questo processo d'ossidazione (ciò che ha fatto in altro senso Lepehne); rimane quindi anche qui l'obbiezione dell'influenza del metodo, in quanto che bastano piccole quantità di biliverdina — che in sieri fortemente itterici come sono quelli da stasi si formano, coll'ossidazione, in maggior dose — per dare un colorito *più rapidamente intenso* e quindi l'impressione di un più rapido processo ossidativo.

Però anche lasciando da parte questi due caratteri differenziali secondari della bilirubina da stasi, resta sempre per questa ben netto quello della reazione diazoica *pronta*.

E qui si sarebbe portati a risalire alla vastissima questione della genesi degli itteri da stasi: l'impossibilità di trattarla qui è evidente. Noto solo che la patogenesi degli itteri da stasi, prodotti cioè per effetto di un ostacolo lun-

go le grosse vie biliari (calcolo, tumori, cicatrice, ecc.) è meno semplicistica di quanto porterebbe a credere la sua apparente chiarezza. La chiusura, per es., da parte di un calcolo, del coledoco o dell'epatico, porta a monte dell'ostacolo, e fino nei minimi capillari biliari, tutte le conseguenze *meccaniche,* che è classico descrivere, ma dà luogo anche a sofferenza, che può giungere alla necrosi, delle cellule epatiche: e ciò in seguito all'azione diretta dannosa sull'elemento cellulare della stasi capillare da un canto, e dall'altro della contemporanea colangite degli ultimi dotti intra-acinosi, con propagazione del processo flogistico alle cellule circostanti. Orbene è a questa alterazione cellulare che spetta una non piccola parte per l'insorgenza degl'itteri, troppo schematicamente finora attribuiti a *pure cause meccaniche.*

Sono a questo riguardo di notevole interesse gli esperimenti di Mac Master e Rous, i quali, mettendo ¾ del fegato sotto stasi biliare, non videro insorgere ittero. E. C. Meyer ricorda che in alcuni casi, nonostante la chiusura di un grande numero di vie biliari per metastasi carcinomatose multiple del fegato, non si ebbe ittero perchè «bastava la parte del fegato, che aveva libero deflusso nell'intestino, per liberare il sangue dalla bilirubina».

Io ho osservato in clinica un caso del genere: si trattava di una donna, con un fegato enormemente grande, sì da occupare gran parte dell'addome, e bozzuto per metastasi cancerose: *mancava nondimeno l'ittero;* quest'inferma dette il seguente risultato alla prova della bilirubinemia:

31. N. I. (D). — Enorme cancro metastasico del fegato. Prelev. 11 aprile 1922; reazione 11 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata,* negativa; *diretta ritardata,* negativa; *indiretta,* positiva.

Al concetto moderno della compartecipazione dell'elemento cellulare per la insorgenza dell'ittero anche nei casi di occlusione dei dotti, la diazoreazione ha fornito argomenti di appoggio, inquantochè essa è stata *ritardata* (tipo dinamico) appunto in alcuni casi di ittero da ritenzione nella fase di declino (cioè dopo la scomparsa della causa di ostruzione); ciò che significa, secondo la interpretazione della diazoreazione, che l'ittero non è meccanico, ma da lesione cellulare.

Dai protocolli delle mie esperienze questo concetto trova un nuovo dato di conferma. Come ho detto precedentemente, assai spesso ho notato la reazione diretta pronta *rinforzarsi* d'intensità nel periodo successivo ai 30 secondi, sicchè in genere avrei frequentemente potuto parlare di diazoreazione difasica; ed il tipo difasico si ammette che sia appunto l'espressione di contemporanea presenza nel siero di sangue di bilirubina statica e dinamica. Orbene questo accenno al tipo difasico ho visto anche in molti degli undici casi questo gruppo di itteri statici, ed in particolare modo nei N. 21, 23, 27, nei quali ho espressamente notato l'andamento a tipo difasico della reazione.

Confermando dunque la reazione diretta immediata come costante espressione di ittero da occlusione, nel senso stabilito da v. den Bergh e altri, credo però che non si possa, anche nei casi più tipici di ostacolo meccanico, negare la esistenza contemporanea nel siero di questi infermi, per la sofferenza della cellula epatica, di bilirubina dinamica, che già da un punto di vista dottri-

nale deve essere ammessa. Nell'eseguire la diazoreazione essa viene mascherata o dalla grande intensità della reazione *pronta*, che rende quindi difficilmente apprezzabile la successiva fase ritardata, o da un'insufficiente osservazione.

In contrapposto col gruppo precedente, sta quello dei casi nei quali esisteva ittero pur essendo pervie le vie di deflusso della bile: *ittero dinamico*.

Esso riguarda:

32. Card. (U). — Ittero infettivo. Prelev. 19 aprile 1922; reazione 19 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva (1); *indiretta*, positiva.

33. Sarg. (U). — Ittero emolitico familiare, congenito. Prelev. 1 giugno 1922; reazione 1 giugno 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

34. I. N. (U). — Emoglobinuria da malaria. Ittero. Prelev. 10 giugno 1922; reazione 10 giugno 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

35. Pep. (U). — Cirrosi epatica mista: Subittero, Prelev. 10 maggio 1922; reazione 10 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

I quattro casi di ittero di questo gruppo appartengono ad altrettanti tipi di malattia, per i quali la lesione della cellula epatica è indiscutibile, mentre per la stasi delle vie biliari non parla nessun dato patogenetico clinico od anatomopatologico; i trombi biliari, gli ostacoli da rigonfiamento colangitico della mucosa dei dotti, l'ispessimento pleiocromico della bile sono momenti causali invocati per spiegare in questi casi l'ittero dai sostenitori ad oltranza della teoria meccanica. Ma contro questa si sono venute accumulando, specie in questi ultimi anni, obbiezioni di grande importanza.

La diazoreazione nel suo *tipo dinamico* (reazione diretta immediata negativa, diretta ritardata e indiretta positive) è stata da me trovata in tutti i casi di questo gruppo.

Tale è il fatto obbiettivo innegabile, anche se sull'interpretazione della natura della bilirubinemia e del conseguente ittero nelle forme morbose di questo gruppo possano esistere le note e vivaci divergenze di vedute.

Una particolare menzione merita il caso 35, di cirrosi epatica mista: la diagnosi fu accertata al tavolo operatorio. Il tipo di reazione nettamente dinamico in questo caso porterebbe ad escludere la stasi biliare per strozzamento connettivale dei dotti come causa di ittero nelle cirrosi atrofiche (Eppinger).

Sopra un'altra categoria di itteri, di cui ho raccolto 3 casi, richiamo specialmente l'attenzione, perchè l'interpretazione del comportamento di questi sieri richiede molta prudenza, se pure non dev'essere pel momento sospesa.

36. Pell. (U). — Lues secondaria. Ittero. Prelev. 20 aprile 1922; reazione 20 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

37. Ner. (D). — Lues secondaria. Ittero. Prelev. 10 maggio 1922; reazione 10 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva; *indiretta*, positiva.

(1) Comparsa dopo circa 5 minuti, la colorazione raggiunge il suo massimo d'intensità dopo circa 1 ora.

38. Bur. (U). — Lues secondaria. Epatomegalia. Ittero. Prelev. 19 giugno 1922; reazione 20 giugno 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva, *indiretta*, positiva. Ripetuta la prova dopo una cura salvarsanica, e con ittero in via di scomparire, si ebbe: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, negativa; *indiretta*, positiva.

Si tratta dunque di tre casi sovrapponibili l'uno all'altro, nei quali contemporaneamente con lesioni luetiche secondarie (roseola, placche mucose, ecc.) ed all'infuori di qualsiasi precedente cura salvarsanica, si era manifestato un ittero con ingrossamento del fegato; ittero da interpretarsi giustificatamente come dovuto a lesioni epatiche luetiche. Infatti per i dati epidemiologici, per la non provenienza cioè di questi ammalati da luoghi ove esistessero altri casi di ittero, per i dati clinici del quadro obbiettivo e del decorso, e fino ad un certo punto per il rapido effetto della cura specifica, la diagnosi di ittero luetico pareva l'unica sicura.

Tutti e tre questi casi hanno dato reazione diretta immediata *positiva*, cioè del tipo di bilirubina da stasi, mentre, a prima idea, teoricamente, bisognava aspettarsi il contrario, pensando ad una lesione della cellula epatica, che desse la reazione dinamica.

E. C. Meyer nella sua rivista critica riferisce comportamenti analoghi della diazoreazione notati *nella lues e in altre malattie infettive*. Secondo esso l'ittero nelle malattie infettive è la conseguenza di una alterazione tossica delle cellule epatiche, per cui ha luogo una necrosi cellulare e perciò un'apertura dei capillari biliari nonchè la formazione di trombi biliari, donde stasi e riassorbimento di bile.

La spiegazione mi sembra alquanto artificiosa, e quindi, registrando i fatti come io li ho trovati (ed essi concordano con risultati analoghi di altri autori) preferisco, come dicevo, lasciarne in sospeso la interpretazione.

Collegato con questo gruppo sta un caso di ittero nella polmonite crupale.

39. Camill. (U). — Polmonite crupale. Ittero intenso. (Polmonite biliosa). Prelev. 23 maggio 1922; reazione 24 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva + + +; *indiretta*, positiva + + +.

In questo caso dunque il tipo di bilirubina è stato nettamente ed intensamente quello statico.

Circa la natura dell'ittero nella polmonite crupale non si è raggiunto lo accordo. Secondo molti autori in ogni polmonite crupale si ha aumento del tasso bilirubinemico ed ittero latente. In genere manca la reazione diretta ritardata (Feigl e Querner, Lepehne). Botzian trovò in un caso di ittero in polmonitico la reazione diretta immediata: e così è stato pure in questo mio caso.

Per il fatto che per lo più l'ittero evidente si ha solo nei casi di polmonite della base destra, alcuni vollero dire che è la immobilità diaframmatica che porta in questi casi alla stasi biliare e all'ittero. Secondo Bittorf si tratterebbe di un ittero per parapedesi, inquantochè una certa quantità di bile verrebbe secretata nel sangue, per effetto dell'aumentata pressione secretoria del fegato, in conseguenza di eccessivo arrivo di materiale biligeno, derivato da abnorme distruzione di globuli rossi. Eppinger trovò infatti in alcuni casi trombi biliari, rotture capillari e necrosi cellulari. Per aver trovato emoside-

rina nei polmoni egli avanza l'ipotesi che anche in essi possa aversi produzione di bilirubina o di pigmenti ad essa immediatamente precedenti. Lepehne appoggia questa idea col reperto di bilirubina nello sputo. Ma Lubarsch si schiera contro tutte queste affermazioni, basandosi sui suoi reperti anatomici.

In complesso io credo, anche in base alla positività della diazoreazione diretta, che in genere l'ittero durante la polmonite crupale debba ritenersi come tossico, con vere lesioni delle cellule epatiche e che vada ravvicinato, pel comportamento, con gl'itteri nel decorso della lue secondaria, che abbiamo precedentemente veduti dare anch'essi una non spiegabile reazione di bilirubina da stasi. Per tutti questi casi l'interpretazione della reazione diazoica va prudentemente sospesa, non sapendo per ora con sicurezza le basi anatomiche e la patogenesi di tali forme di itterizia.

Ho studiato poi due casi di anemia perniciosa:

40. Pac. (U). — Anemia perniciosa. Prelev. 18 marzo 1922; reazione 19 marzo 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

41. D'Ang. (U). — Anemia perniciosa. Prelev. 19 giugno 1922; reazione 20 giugno 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, negativa (tale si mantiene anche dopo sei ore); *indiretta*, positiva.

Essi hanno entrambi presentata la reazione diretta immediata negativa; uno invece ha dato positiva la reazione ritardata, mentre l'altro no, pur dando quest'ultimo una reazione indiretta fortemente positiva (+ + +).

Risulterebbe giusto dunque che l'ittero più o meno intenso dell'anemia perniciosa è da ascriversi al tipo dinamico.

Dell'ittero dell'anemia perniciosa coloro che si sono occupati della diazoreazione hanno fatto appunto uno dei tipi di ittero anepatocellulare, cioè con bilirubina dinamica e precisamente di origine sanguigna. I valori bilirubinemici nell'anemia perniciosa sono fino ad otto volte la norma; essi quindi rimangono al disotto della soglia di eliminazione renale della bilirubina (1: 50,000), quantunque se anche la superassero, forse non darebbero egualmente luogo a bilirubinuria, analogamente a quanto avviene nell'ittero emolitico. L'ittero dell'anemia perniciosa, il quale s'accompagna con aumento di bilirubina nel succo duodenale e di stercobilina nelle feci, è ritenuto generalmente come dovuto ad eccessiva distruzione di globuli rossi. Nelle remissioni della malattia la bilirubinemia si abbassa e diminuisce la stercobilina, come accade anche per un'altra anemia di tipo pernicioso, quella da botriocefalo, quando si è avuta l'emissione del verme. Nelle forme di anemia secondaria od aplastica i valori bilirubinemici rimangono invece sempre nei limiti normali.

A proposito di malattie del sangue aggiungerò incidentalmente che in 6 casi di malaria in atto, tutti senza ittero, che ho studiati a sè, ho sempre trovato la reazione diretta pronta negativa; la reazione ritardata è stata negativa in 4 casi e positiva in 2.

Vengono infine 5 casi di cardiopatie, tutte in scompenso più o meno grave, e con tinta dei tegumenti variabile dal subittero appena visibile all'ittero deciso e intenso.

42. Lucc. (U). — Lues. Insufficienza aortica. Scompenso. Prelev. 6 aprile 1922; reazione 7 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

43. Meucc. (U). — Insufficienza e stenosi mitralica. Scompenso. Prelev. 20 aprile 1922; reazione 20 aprile 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

44. Guid. (U). — Insufficienza mitralica. Scompenso. Prelev. 12 maggio 1922; reazione 12 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

45. Bell. (U). — Miocardite. Scompenso cardiaco. Prelev. 12 maggio 1922; reazione 12 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, negativa; *diretta ritardata*, positiva; *indiretta*, positiva.

46. Vill. (U). Lues. Insufficienza aortica. Scompenso grave. Ittero. Prelev. 23 maggio 1922; reazione 24 maggio 1922. — *Diazoreazione*: *diretta immediata*, positiva + +; *indiretta*, positiva + +.

In 4 casi di cardiopatie, nei quali lo scompenso era di modico grado, ho avuto la reazione della bilirubina dinamica (reaz. diretta immediata negativa, ritardata positiva); nel quinto, con scompenso gravissimo ed ittero intenso diffuso, il tipo di bilirubina è stato quello statico (reaz. diretta immediata positiva).

Mi sembra che l'interpretazione di questi casi non possa essere fatta che accettando l'ipotesi di van den Bergh, che cioè nello scompenso cardiaco di *modico grado* si abbia un disturbo lieve della nutrizione della cellula epatica, che porta ad una diminuzione della sua attività e quindi ad una ritenzione nel sangue di bilirubina dinamica (che cioè doveva essere eliminata dal fegato, ma non ha potuto attraversare la cellula epatica). Nello scompenso grave si ha oltre a ciò una replezione sanguigna del fegato tale da portare a disturbo della canalizzazione biliare, con vero ittero da assorbimento e bilirubinemia statica. Forse in questi casi, come è già teoricamente da ammettere, esiste anche bilirubina dinamica: ma la sua reazione viene mascherata.

Ciò completa quanto già ammettevo per le forme pure di ittero da stasi dicendo che in esse non è mai del tutto escludibile la contemporanea presenza di bilirubina dinamica (andamento a tipo difasico della reazione).

Sulla causa dell'insorgenza dell'ittero nello scompenso cardiaco sono ad ogni modo divise oggi le opinioni. Alcuni affermano che si tratta senz'altro di un vero ittero da stasi e riassorbimento, mentre altri sostengono che si ha un'aumentata distruzione sanguigna e quindi ittero pleiocromico.

Eppinger, il quale sostiene la importanza della distruzione degli eritrociti, trovò in questi casi bile ispessita e trombi biliari nonchè aumento di bilirubina nel succo duodenale e di stercobilina nelle feci. Anche lo studio istologico della milza da stasi porterebbe ad ammettere un aumento di distruzione dei globuli rossi. Però lo stesso Eppinger non può negare la contemporanea esistenza di lesioni cellulari epatiche, che si impongono alla mente di ogni osservatore per poco che rifletta allo stato in cui vive la cellula del fegato quando questo organo è sede di quegli imponenti disturbi di circolo e di trofismo che lo scompenso grave arreca.

Oltre a ciò allorchè i trombi biliari sono numerosi e la replezione venosa

dell'organo è tale da comprimere i dotti biliari, si vengono a stabilire le condizioni per una stasi della bile e il conseguente riassorbimento di essa (1).

Così dunque si spiega l'andamento della diazoreazione nello scompenso cardiaco, dove a volte è ritardata, a volte pronta; come anche i casi da me studiati dimostrano e confermano.

Riassumendo, per quanto è possibile, le conclusioni principali di questo studio (poichè per i singoli contributi di osservazioni personali devo rimandare all'esposizione particolareggiata nel testo) si può dire che nelle sue linee fondamentali risulta vera la distinzione, in base all'andamento della reazione di Ehrlich-Pröscher, di due forme di bilirubina, che si possono per brevità indicare cogli aggettivi usati da v. den Bergh, di statica e dinamica, lasciando, nonostante il significato etimologico di essi, impregiudicate le questioni della genesi del pigmento e dell'interpretazione della reazione.

Queste due forme di bilirubina corrispondono a due differenti tipi di ittero, denominati egualmente cogli appellativi di *statico* e *dinamico*.

Appartengono all'ittero statico tutti quei casi nei quali esiste un'occlusione delle vie biliari, e quindi un ritorno nel sangue di bilirubina già elaborata dalle cellule epatiche: mentre l'ittero dinamico è rappresentato da tutte quelle altre forme morbose, che ripetono una genesi anepatocellulare nel senso di Lubarsch: presenza cioè nel sangue di bilirubina, la quale proviene o da distruzione abnorme di emazie o da iperattività di tessuti normalmente produttori di bilirubina o da altre cause, che qui non discuto, ma ad ogni modo non è stata elaborata dalla cellula epatica, o per lo meno non l'ha attraversata.

Dalle mie ricerche questa distinzione risulta pienamente giusta e confermata.

Infatti nei casi in cui non vi era ittero o altro segno di alterata funzione pigmentaria epatica, la negatività della diazoreazione diretta è stata costante (oss. 1-19). Quando esisteva sicuro ittero da stasi, la reazione ha dato sempre risultati positivi per il tipo statico di bilirubina (oss. 20-30). Nei casi di ittero non dipendente da occlusione delle vie biliari, ma da alterazione della cellula epatica (sia che si voglia ammettere una incapacità di questa ad elaborare e fissare la bilirubina, sia che si voglia ritenere una semplice sua insufficienza ad assorbire del sangue e versare nella bile il pigmento preformato, in quantità normale o patologicamente esagerata presente nel circolo) io ho trovato sempre il tipo dinamico della reazione. Ciò è avvenuto nei casi di ittero infettivo, ittero emolitico, ittero dell'anemia perniciosa, ittero nella cirrosi epatica, ittero nell'emoglobinuria, ittero nello scompenso cardiaco lieve, ledente appena l'attività della cellula epatica.

Uno speciale comportamento, di cui fu discusso il significato, hanno avuto alcuni casi di ittero luetico, di ittero della polmonite crupale e di ittero nello scompenso cardiaco grave. L'interpretazione di queste forme d'ittero si è avvantaggiata per la conoscenza di questa reazione.

(1) Eppinger sostiene che nei vizi cardiaci scompensati allora insorge ittero intenso, quando per effetto di infarti negli organi, viene portato al fegato e alla milza materiale biligeno in eccesso. Lubarsch si dichiara contrario a siffatto modo di vedere.

Un fatto, che io credo di avere abbastanza dimostrato, è quello che anche negli itteri più tipicamente statici (da ostruzione), non si può mai del tutto negare accanto all'esistenza in circolo di bilirubina statica o da riassorbimento, la contemporanea presenza di bilirubina dinamica. Ciò affermammo soprattutto per l'andamento in molti di detti casi della diazoreazione che vedemmo di tipo difasico, quantunque già da un punto di vista teoretico, tenendo presente lo stato di sofferenza della cellula epatica per effetto dell'occlusione dei dotti, sia necessario ammettere una ritenzione nel sangue di bilirubina non ancora elaborata dalla cellula epatica o per lo meno non passata attraverso di essa. Per cui, non toccando la distinzione obbiettiva dei tipi di reazione diazoica, devesi aggiungere che l'interpretazione della diazoreazione va fatta nel senso del predominio di un tipo, sia lo statico o sia il dinamico, ma non con l'esclusione assoluta reciproca di essi.

Con questa riserva, che mi sembra importante, e che può chiarire alcune divergenze già segnalate ed evitare successive confusioni, io credo, in base al mio studio, che si debba riconoscere l'effettiva esistenza dei due tipi di reazione, come un dato di fatto obbiettivo e come tale innegabile.

Dato di fatto di alta importanza teorica, per le ragioni già esposte o intuibili, ma di ancor più notevole importanza pratica, in quanto che si verrebbero con questa reazione a dilucidare molti dubbi clinici. Che se poi volessimo riferirci alle osservazioni di Mac Nee, sarebbe addirittura di importanza decisiva per il diagnostico il tener conto della diazoreazione: poichè nei casi riportati da questo Autore ogni volta che si volle formulare una diagnosi di ittero da occlusione contrariamente al responso della diazoreazione, si ebbe la smentita al tavolo operatorio.

Al successivo studio spetta ad ogni modo l'ulteriore accertamento dei servigi, che questa reazione effettivamente può apportare nella pratica clinica e nella definizione teorica della natura chimica, della genesi, del luogo di produzione della bilirubina.

Dirò ancora brevemente dell'interpretazione che si può dare a questa reazione.

Abbiamo visto nelle prime pagine quali sono i fatti osservati eseguendo la reazione diazoica sopra soluzioni alcaline di bilirubina chimicamente pura, sopra bile umana ed animale, sopra sieri di sangue normali ed itterici; ed abbiamo visto successivamente come comportasi la reazione nelle diverse forme cliniche di itteri a seconda che essi siano di natura dinamica o statica.

La bilirubina chimicamente pura e i sieri degli itteri che chiamammo dinamici, hanno bisogno della presenza di alcool per dare la reazione dell'azobilirubina: questa invece si produce all'infuori dell'aggiunta di alcool quando si usi bile, anche diluitissima, o siero di sangue di infermi di ittero da ritenzione o statico.

La prima domanda dunque riguarda l'importanza che ha l'alcool a preferenza di altre sostanze nel determinismo di questa reazione.

Per cercare di spiegare nella sua essenza la funzione dell'alcool nei processi di accoppiamento della bilirubina coi sali di diazonio (studiati da Cle-

mens, Pröscher, Orndorff e Teeple) van den Bergh si riporta all'idea dell'ambiente, la cui grande influenza in tutti gli accoppiamenti diazoici è assodata. È noto infatti come molti di questi processi avvengono solo in ambiente alcalino.

Altri corpi pare che agiscano come l'alcool. Van den Bergh ha trovato infatti che, oltre che con l'alcool etilico e metilico, la reazione indiretta si può ottenere usando alcune gocce di soda caustica, o gli acidi deboli (p. es. l'ac. citrico) e i loro sali sodici, o gli acidi biliari (glicocolico, deidrocolico, colico).

Che si tratti, anche usando questi corpi, della formazione di vera azobilirubina è dimostrato, oltre che dal colore caratteristico della reazione, dalle modificazioni che questo subisce (bleu per aggiunta di acidi, verde per aggiunta di alcali).

Lepehne non riuscì ad ottenere la reazione in casi di anemia perniciosa usando la soluzione decinormale di soda. Egli provò invece un'altra ampia serie di corpi, ma di essi solamente l'acetone presentò un comportamento analogo a quello dell'alcool: l'etere, il cloroformio, il solfuro di carbonio, l'alcool amilico furono senz'effetto. Risultato egualmente negativo gli dettero la dealbuminizzazione con acetato di uranio ed il riscaldamento.

De Martini ha visto che l'acido acetico purissimo si comporta come l'alcool; non ha potuto invece confermare l'azione dell'acetone.

Una seconda domanda è quale sia la ragione del diverso comportamento della reazione per cui la presenza dell'alcool è necessaria o no.

Vediamo anzitutto come si può interpretare la reazione quale si svolge eseguendola direttamente sopra la bile. Una prima ipotesi potrebbe portare a pensare che non alla bilirubina della bile, ma a qualche altro composto presente in quel liquido così complesso, sia da attribuire la colorazione rossa ottenuta praticando su essa la diazoreazione.

Ma a prescindere che nessun altro elemento della bile finora noto dà la diazoreazione in ambiente minerale fortemente acido, stanno contro questa ipotesi i fatti che l'azocolore formatosi subisce, secondo l'ambiente acido od alcalino, tutte le modificazioni proprie dell'azobilirubina; e che se precedentemente viene ossidata in biliverdina tutta la bilirubina di un campione di bile, questa non dà la reazione diazoica.

Una seconda ipotesi si potrebbe formulare, ammettendo anche a questo proposito l'importanza, che, come poc'anzi ricordavamo, spetta all'ambiente nel determinare la diazoreazione: si potrebbe cioè ammettere che la bile reagisce prontamente e direttamente per effetto della sua alcalinità: ma anche questa idea può essere scartata, perchè sia diluendo con acqua distillata la bile fino a 1 : 1000, in modo da far quasi scomparire la sua reazione, sia neutralizzandola, essa dà egualmente la reazione diretta pronta.

Una terza ipotesi è che altri elementi presenti nella bile, e specie gli acidi biliari, che abbiamo visto come *in vitro* possano sostituire l'alcool nella reazione ottenuta colla bilirubina chimicamente pura, siano quelli che rendono possibile nella bile la reazione diretta. Hijmans v. den Bergh però crede di potere scartare questa ipotesi, per il solo fatto che la bile dà la reazione diretta anche a diluizioni estreme, quando cioè di acidi biliari esistono solo

tracce, mentre egli ha visto che per sostituire gli acidi biliari all'alcool, questi hanno bisogno di trovarsi in soluzione concentrata onde spiegare un'azione sull'accoppiamento diazoico.

Ma io credo che questa ragione non sia sufficiente per negare una eventuale azione degli acidi biliari, e ritengo invece, secondo le mie esperienze, che appunto verso gli altri composti della bile, e forse proprio verso gli acidi biliari, noi ci dobbiamo indirizzare per la spiegazione in determinati liquidi organici (bile e sieri itterici da riassorbimento) della reazione di tipo statico. Un forte argomento in favore di questa mia idea è dato dal fatto che sono appunto gli itteri meccanici o da stasi quelli che danno la reazione diretta: e sono appunto questi gli itteri nei quali esiste contemporanea ritenzione — e quindi contemporanea presenza nel siero — di tutti gli elementi della bile e fra questi, al primo posto, gli acidi biliari.

L'ipotesi invece alla quale accede Hijmans van den Bergh è che la bilirubina quale si trova nella bile abbia una costituzione molecolare differente (stereo-isomerica ?) da quella della bilirubina ottenuta allo stato di purezza chimica. Questa modificazione nella struttura molecolare dovrebbe essere apportata nella bilirubina pura dalle manipolazioni eseguite per isolarla, come in genere si fa, dai calcoli dei bovini (metodo di Küster). Egli appoggia in parte queste vedute sulle idee dei chimici, per cui la bilirubina sarebbe data da 4 anelli pirrolici, nei quali siano sostituiti i gruppi CH. Appunto studiando i derivati pirrolici noti è stato osservato che in quelli, nei quali esiste un gruppo CH insostituibile, è possibile con alcune modalità, di ottenere sia la formazione di azocolori colle soluzioni di diazonio, sia una reazione speciale colle aldeidi. Queste proprietà essendo possedute anche dalla bilirubina si può pensare che in essa sianvi appunto degli spostamenti nei sostituenti dei nuclei pirrolici. Per confortare l'ipotesi dell'influenza di queste modificazioni chimiche, dovute ai processi di estrazione mercè riscaldamento ed evaporazione, il van den Bergh ha provato a riscaldare più o meno lungamente la bile ed ha visto che effettivamente essa perde così, in tutto o in parte, la proprietà di dare la reazione diretta.

Vediamo ora se queste idee sono applicabili a spiegare il comportamento dei due tipi di *sieri* itterici, lo statico e il dinamico.

A questo proposito si potrebbe, a prima vista, pensare che la reazione diretta o ritardata è funzione della quantità di bilirubina presente nel sangue; e precisamente, siccome i valori della bilirubinemia sono quasi sempre più alti negli itteri da stasi, la reazione diretta si avrebbe solo con concentrazioni alte di bilirubina. Ma invece anche diluendo assai sieri itterici statici, si ha egualmente la reazione immediata: e d'altronde si possono avere la reazione ritardata o l'indiretta con sieri di itteri dinamici ad altissimo tasso bilirubinemico.

Scartata questa ipotesi v. den Bergh affaccia l'altra che la bilirubina nelle forme di itteri statici sia legata ad altri corpi (albumina, lipoidi, ecc.), da cui occorre liberarla: ciò che si otterrebbe subito mediante l'alcool (reazione indiretta) o lentamente senza aggiunta di questo (reazione diretta ritardata). Questa ipotesi è, secondo me, da prendersi in considerazione.

Essendo infine noto l'assorbimento dei sali di diazonio da parte dei corpi proteici (Weiss e Ssobolew lo videro per l'istidina), ed in base all'osservazione che i sieri non diluiti richiedono per dare la reazione maggiore quantità di reagente diazoico di quello necessario per lo stesso volume di siero diluito, si potrebbe pensare che il ritardo della formazione dell'azocolore sia in determinati sieri l'effetto di un processo di assorbimento: ma per quanto reagente diazoico si aggiunga non si riesce mai a rendere immediata la reazione diretta di un siero d'ittero dinamico; ciò porta ad escludere questa ultima ipotesi.

Hijmans v. den Bergh conclude coll'ammettere che lo speciale comportamento dei sieri statici, per cui essi reagiscono direttamente entro 30 minuti secondi, sia dovuto ad ignoti corpi, che si trovano in detti sieri come pure nella bile *in toto*, che dà egualmente la reazione diretta immediata.

Io insisto nell'ipotesi che questi corpi siano appunto i sali biliari.

Thannhauser e Anderson cercarono di aggiungere ad un siero di ittero dinamico (ittero emolitico) acidi biliari e colesterina; ma la reazione immediata mancò lo stesso. Fecero la medesima aggiunta a un siero che dava la reazione diretta pronta, e con meraviglia la videro scomparire. Conclusero che i sali biliari e la colesterina sottraggono la bilirubina all'accoppiamento diazoico.

Anche Lepehne partecipa per l'idea di un complesso bilirubino-proteinico, che dev'esser rotto dall'alcool, prima di dare la reazione.

Feigl e Querner ammettono che la bilirubina possa essere mascherata da lipoidi.

Leschke, in una discussione alla Società Berlinese di Medicina (luglio 1921) sostenne che la differenza di comportamento della bilirubina di fronte alla diazoreazione sia dovuto a ragioni non chimiche, ma colloido-fisiche.

Questo Autore si rifà alle sue ricerche sui liquidi cerebro-spinali antocromici, nei quali la bilirubina formatasi in sito (extra-epatica), si comporta chimicamente e spettroscopicamente come la bilirubina della bile.

Nell'ittero emolitico e nella anemia perniciosa colla bilirubina serica si ha solo la reazione indiretta, mentre si ottiene la reazione diretta quando viene eseguita sulla corrispondente bile pleiocromica.

Che la differenza di queste bilirubine sia puramente fisica l'Autore credè dimostrarlo mediante l'ultrafiltrazione sotto altra pressione attraverso membrane di collodio particolarmente spesse; così gli riuscì d'avere degli ultrafiltri di una permeabilità relativamente alta, i quali lasciavano passare la bilirubina, che dava la reazione diretta, e trattenevano quella che reagiva solo indirettamente. Entrambe le specie di bilirubina in soluzione colloidale si lasciano trattenere dalla dialisi attraverso la vescica di pesce, forse perchè la grandezza delle particelle della bilirubina extra epatica è maggiore.

Il Fuld invece non ammette lo stato colloidale differente fra le due specie di bilirubina, ma pensa all'azione di altri corpi di produzione epatica, come quelli che mantengono disciolta la biliverdina per idrotropismo nel senso di Neuberg.

Certo è che rimane controverso quale sia l'intimo meccanismo col quale si determinano i due tipi della reazione diazoica. Noi non possiamo deciderlo

allo stato attuale degli studi in argomento. Ci sembra però di poter affermare che piuttosto che una diversa struttura molecolare della bilirubina, statica o dinamica, stia a fondamento delle variazioni di questa reazione la presenza nel siero di sangue di sostanze, le quali agiscono nel determinismo della reazione analogamente all'alcool.

E abbiamo spiegato quali ragioni ci portano a prendere in considerazione sopratutto gli acidi biliari.

Dopo tutto ciò, pur lasciandone per ora impregiudicata la spiegazione, rimane assodata ed innegabile l'esistenza dei fatti osservati, che possono essere di particolare interesse teorico e di notevole utilità per le applicazioni pratiche nella clinica.

LAVORI CITATI.

EHRLICH. Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 23, 1883.

PRÖSCHER. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, 1900.

FORMANEK. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, 1900.

ORNDORFF e TEEPLE. Festschrif. f. Salkowski, Berlin, 1904.

ZOIA. Rendic R. Ist. Lombardo, fasc. 37, 1904.

KÜSTER. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 82, 1912. — Ibid., Bd. 91, 1914. — Arch. d Pharm., Bd. 253, 1915,

WEISS u. SSOBOLEW. Bioch. Zeitschr., Bd. 58, 1914.

POSSELT. Zentralbl. f. inn. Mediz., n. 20, 1907.

HIJMANS VAN DEN BERGH. Der Gallenfarbstoff im Blute, Leiden, 1918. — Presse médicale, n. 45, 1921.

FEIGL u. QUERNER. Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz., Bd. 9, 1919

NAUNYN. Mitteil. aus den Grenzgeb., Bd. 31, 1919

LEPEHNE. Deutsches Arch. f. Klin. Mediz., Bd. 132, 1920. — Ibid., Bd. 135, 1921. — Ibid., Bd. 136, 1922. — Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheil., Berlin, 1921.

EPPINGER. Die hepato-lienalen Erkrankungen, Berlin, 1920.

THANNHAUSER u. ANDERSEN. Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1921.

BOTZIAN. Mitteil. aus den Grenzgeb., 1920.

KRAUS. Berlin. Klin. Woch., n. 27, 1921.

LUBARSCH Berlin. Klin. Woch., n. 28, 1921.

LESCHKE. Berlin Klin. Woch., n. 30, 1921, pag. 848.

FULD. Berlin. Klin. Woch., n. 30, 1921, pag. 848.

HOLZER. Münch. Med. Woch., n. 35, 1921.

ROSENTHAL u. MEIER. Arch. f. experim. Path. u Pharm., Bd. 91, 1921 (in Presse méd., n. 1, 1922).

SABATINI. Il Policlinico, Sez. prat., n. 26, 1922.

MEYER E. C. Mediz. Klinik, nn. 2-3, 1922.

DE MARTINI. Riforma medica, n. 14, 1922.

MAC NEE. British med. Journ., 1922, pag 716.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA
Direttore incaricato: Prof. L. VANNI

Elettrodiagnosi dinamica e secretoria delle alte vie digerenti mediante stimolazione diretta.

(Radioelettrodiagnosi e crinoelettrodiagnosi).

Dottor ANDREA ROCCAVILLA, aiuto e libero docente.

Il proposito di utilizzare a scopo diagnostico l'eccitazione elettrica diretta dell'esofago, dello stomaco e del duodeno mi venne suggerito dalla terapia ormai abbastanza in uso della faradizzazione endogastrica alla Einhorn e dagli incoraggianti risultati di radioelettrodiagnosi gastrica ottenuti da Pais mediante stimolazione elettrica dei vaghi al collo di individui sottoposti ad osser-

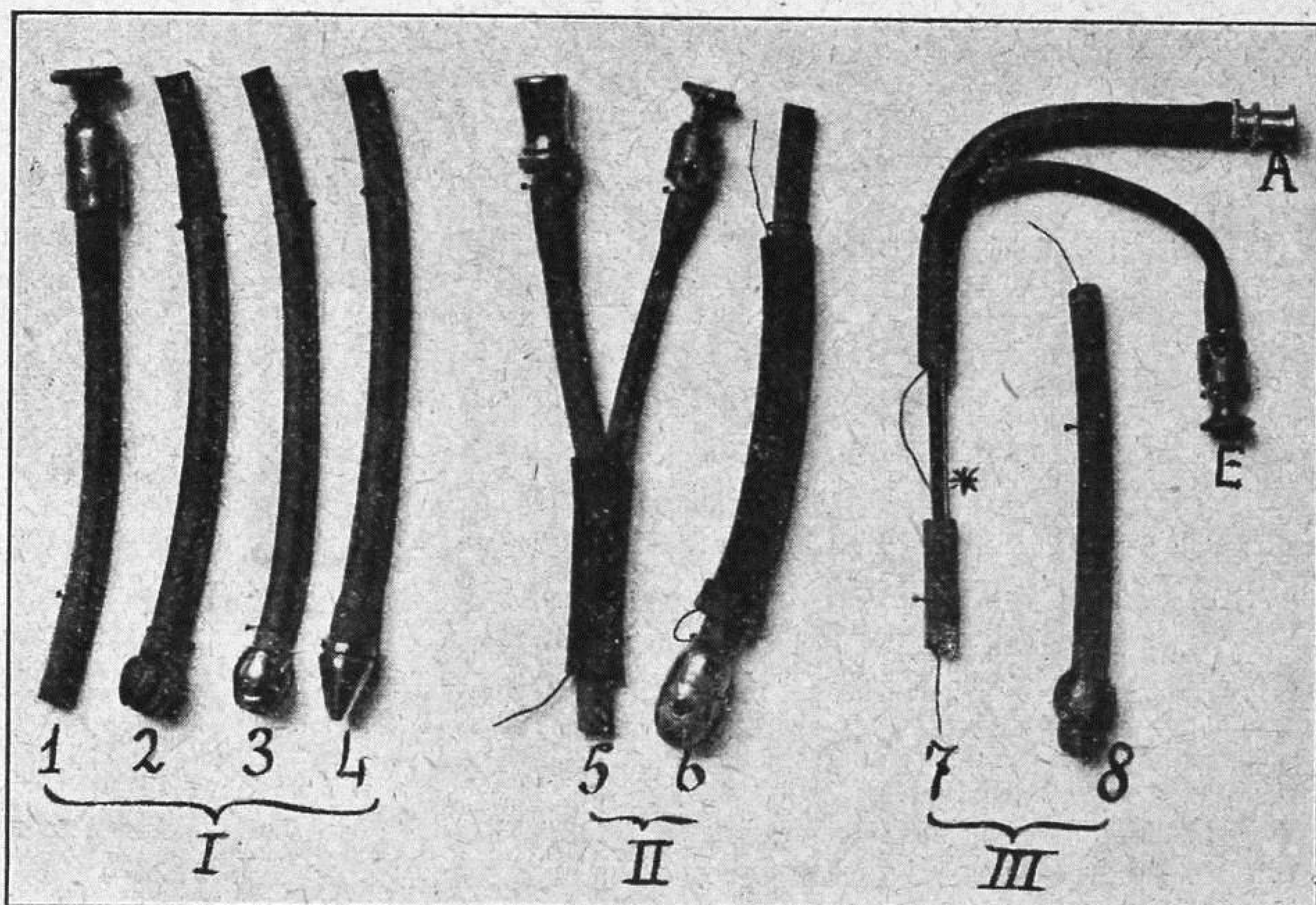


FIG. 1. — I tre primi tipi di elettrosonda (a circa metà della grandezza naturale):
I. Sonda di primo tipo (elettrosonda a mercurio): 1 estremo esterno munito di serrafili; 2-3-4 estremo endocavitario, rispettivamente per corrente galvanica (2), per corrente faradica (3), con oliva duodenale (4).
II. Sonda di secondo tipo: 5 estremo extraorale, di cui il capo sinistro serve pel passaggio di liquidi o gas, il destro per la presa di corrente; 6 estremo endocavitario munito di oliva fenestrata. L'elettrode corre nell'intercapedine fra i due tubi di gomma.
III. Sonda di terzo tipo: 7 estremo esterno, di cui il capo A per l'aria, il capo E per la corrente. Da notare in * la fuoriuscita del filo metallico dal lume dell'ago-cannula, prima di portarsi fra questa e la guaina metallica che l'avvolge; 8 estremo endocavitario con oliva fornita di un solco entro cui inserire il palloncino di gomma: fra il solco e il tubo di gomma rimane scoperta una superficie metallica che funziona da elettrode.

vazione fluoroscopica. Anche vi hanno contribuito poi: da un lato, i reperti radiologici di eccitazione reflessa conseguiti da Pirazzoli sull'esofago con la compressione oculobulbare e da Lebon e Tribout sullo stomaco con la percussione della 7ª apofisi spinosa cervicale; dall'altro, le indagini sulla tonicità mioga-

strica di recente pubblicate da Klee, Bruns, Crohn e Welensky, Pal, Gasbarrini. Alle mie ricerche infine hanno conferito un certo sapore di attualità le controverse discussioni circa la suscettibilità dinamica dello stomaco ai vari stimoli direttamente applicati e sovrattutto a quello elettrico (Gircher, Alvarez, Sgobbo, Pais, ecc.).

Per le mie indagini, in luogo di quella di Einhorn semplicemente formata di un filo metallico isolato e di una oliva di ottone nichelato parzialmente avvolta di ebanite, mi sono ideato e costruito quattro speciali elettrosonde.

Di esse la prima è una elettrosonda a mercurio (Fig. I, N. 1-2-3-4); serve semplicemente per l'eccitazione elettrica ed è costituita da un tubicino di gomma, lungo un metro, spesso non più di 4 mm., di un calibro di circa millimetri 1,8, riempiuta esattamente di mercurio ed armata ad un estremo di un piccolo serrafili ed all'altro di un'olivetta metallica massiccia, nuda oppure rivestita di un sottile intonaco fenestrato di ceralacca o di resina dammara. Questa flessibilissima sonda è un ottimo conduttore elettrico perfettamente opaco ai raggi X, viene ingerita con facilità; si lascia allo schermo fluoroscopico agevolmente seguire in tutto il suo decorso e, potendo esser fatta superare il piloro, si presta pure come elettrosonda duodenale.

La elettrosonda di secondo tipo (fig. I, N. 5-6) serve a recare lo stimolo elettrico ed in pari tempo ad introdurre o ad estrarre liquidi o gas ed è in fondo una modificazione della comune sonda di Einhorn, la quale oggidì si suol usare anche per lo studio del chimismo gastrico (Seidl, Rehfuss, Le Noir e Delort). Un po' meno sottile e radiologicamente meno opaca della prima, essa è però ugualmente cedevolissima e riesce quindi a spingersi nel duodeno; risulta di due tubi di gomma lunghi anch'essi quasi un metro e inguainati l'uno dentro all'altro. Di questi due tubi l'interno è identico a quello dell'elettrosonda a mercurio; senonchè è perfettamente vuoto e porta assicurati: ad un capo, una oliva duodenale ed all' altro, un raccordo metallico adattabile ad una grossa siringa Luer da 20 cc. Il tubo esterno ha parete sottilissima ed è di tal calibro, da calzare alla perfezione il primo e da formare con esso un'intercapedine virtuale, dentro a cui si nasconde un tenue e pieghevolissimo filo metallico, annodato da una parte all'oliva e dall'altra ad un adatto serrafili. La sonda così costruita, è unica verso l'estremo che scende nello stomaco e nel duodeno a recarvi l'oliva fenestrata e con essa lo stimolo elettrico; è bifida invece in corrispondenza dell' estremo opposto, del quale, l' un capo serve al passaggio dei liquidi e l'altro a quello della corrente elettrica.

La terza elettrosonda (fig. I, N. 7-8) permette di portare in cavità lo stimolo elettrico e nel contempo di guidarvi un palloncino con cui registrare graficamente la dinamica della cavità stessa ed ostruirne totalmente o parzialmente il lume. Essa mantiene le dimensioni minime della prima elettrosonda e ne adopera anzi lo stesso tubicino; il filo od una catenina esilissima di metallo, percorrono l'interno di questo tubo e vanno a saldarsi ad una olivetta anch'essa di metallo, la quale è costruita in maniera, che, da una parte accoglie il tubo in parola e dall'altra reca, proprio in prossimità dell'orlo libero, un solco in cui strettamente sta annodato un palloncino di gomma. Buona parte dell'oli-

vetta rimane così scoperta ed immersa nel liquido cavitario e può funzionarvi quindi da elettrode. La parte più delicata della sonda ne riguarda l'estremo extracavitario: quivi il tubo di gomma per una lunghezza di circa 5 cm. rinchiude, tenacemente aderendovi, un grosso agocannula da ipodermoclisi smussato in corrispondenza della punta e convenientemente incurvato ad arco verso il padiglione. Il filo metallico che risale il lume del tubo di gomma penetra in quello dell'agocannula, ma ne esce ben tosto attraverso uno dei fori che normalmente vi stanno in prossimità della punta e viene a trovarsi così chiuso nell'intercapedine che intercede fra l'agocannula ed il tubo di gomma che lo avvolge. Non vi rimane nascosto però troppo a lungo, perchè, dopo breve tragitto, fora il tubo di gomma per insinuarsi immediatamente nel lume di un altro brevissimo ed ancor più sottile tubicino pure di gomma destinato ad isolarlo e ad accompagnarlo fino ad un serrafili. Lungo quest'ultimo si avvia 'a

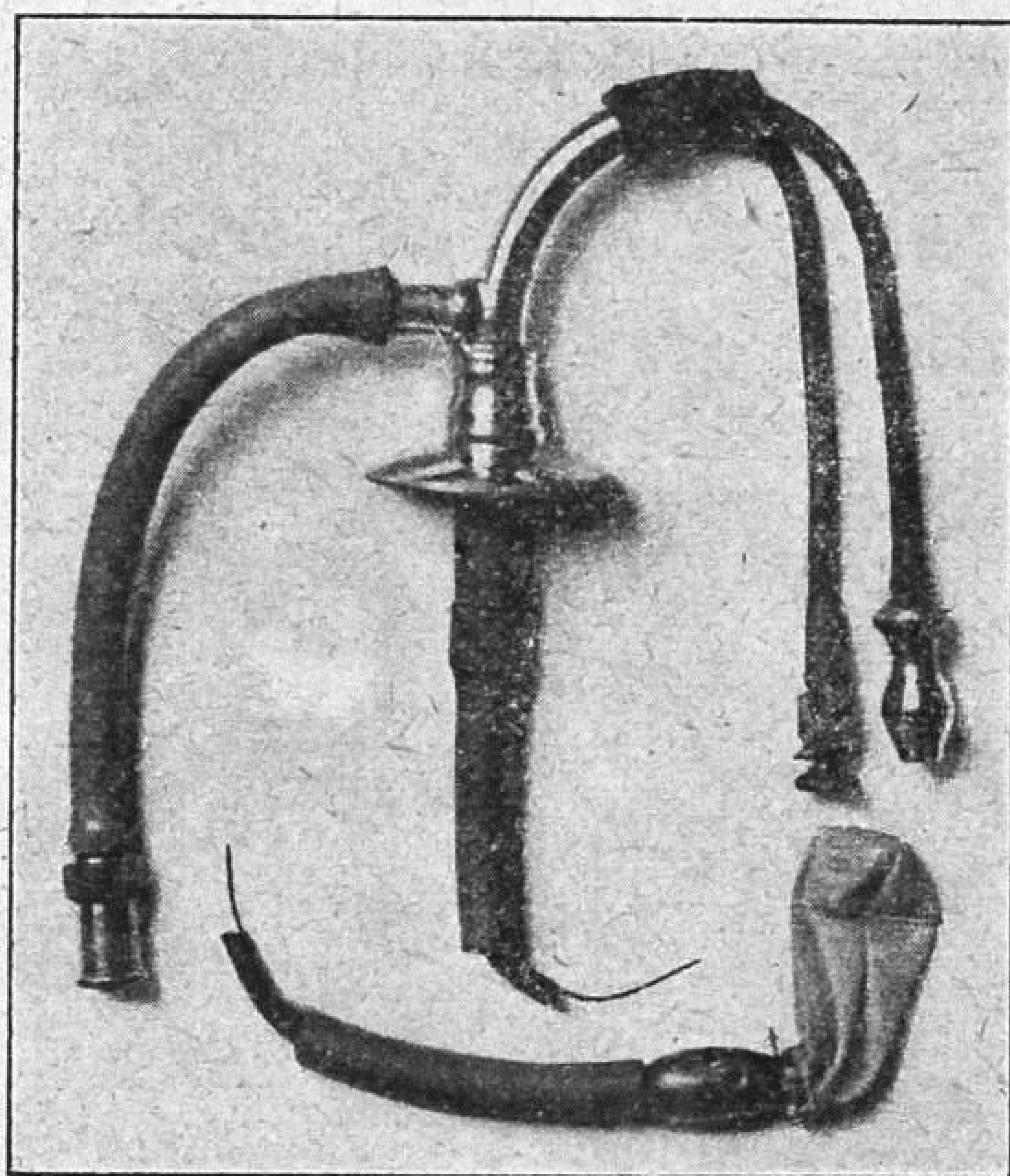


FIG. 2. — Elettrosonda di quarto tipo a circa un terzo della grandezza naturale e vista dall'esterno: in alto estremo extraorale; in basso estremo endocavitario.

corrente elettrica che va all'oliva; attraverso il padiglione entra l'aria insufflata che giunge al padiglione (vedasi la spiegazione della fig. I).

L' elettrosonda infine di quarto tipo (fig. II e III), destinata a speciali e delicate ricerche duodenali, corrisponde a tre scopi: ad immettere nel duodeno liquidi di varia natura e densità radiologica; a stenosare al debito grado il duodeno stesso ed a permettere l'estrazione del secreto che così vi rimane trattenuto; a diffondere per mezzo di quest'ultimo o di altro liquido la corrente elettrica alle pareti dell'organo. Essa rappresenta una combinazione delle due ultime elettrosonde ed è costituita da due tubi di gomma contenuti l'uno dentro all'altro. Di questi due tubi (vedi fig. III), l'interno *TI*, che è destinato al passaggio dell'aria *A* e della corrente elettrica *E*, è esilissimo, quasi capillare, contiene un sottilissimo filamento metallico od una catenina *E* e si continua per mezzo di un minuscolo tubo pure metallico (un segmento di agocannula cui è saldato il filo elettrode) con un palloncino di gomma *P*, che al momento vo

luto può così venir gonfiato di aria. Il tubo esterno *TE*, pur essendo molto sottile, lo è però assai meno dell'interno, di guisa che fra l'uno e l'altro dei due tubi intercede uno spazio *SG* sufficiente al passaggio di un liquido immerso od aspirato attraverso i fori di un'oliva metallica fenestrata *OmE* (la comune di Einhorn), innestata al tubo esteriore e longitudinalmente attraversata dal capillare metallico che regge il palloncino e le propaga per contatto diretto *CE* la corrente elettrica ricevuta dall'alto. Il palloncino ed il raccordo metallico, cui esso s'innesta, debbono infatti accostarsi così strettamente all'orificio terminale dell'oliva fenestrata, da formarne quasi una continuazione. All'altro estremo della sonda ed al suo tubo esterno è strettamente fissato un tubo a due vie, l'una delle branche del quale (la sinistra ed orizzontale delle figg. II e III) costituisce la continuazione della intercapedine *SG* e reca, trattenuto con un tubo di gomma, un raccordo per siringa; l'altra branca invece (la verticale e

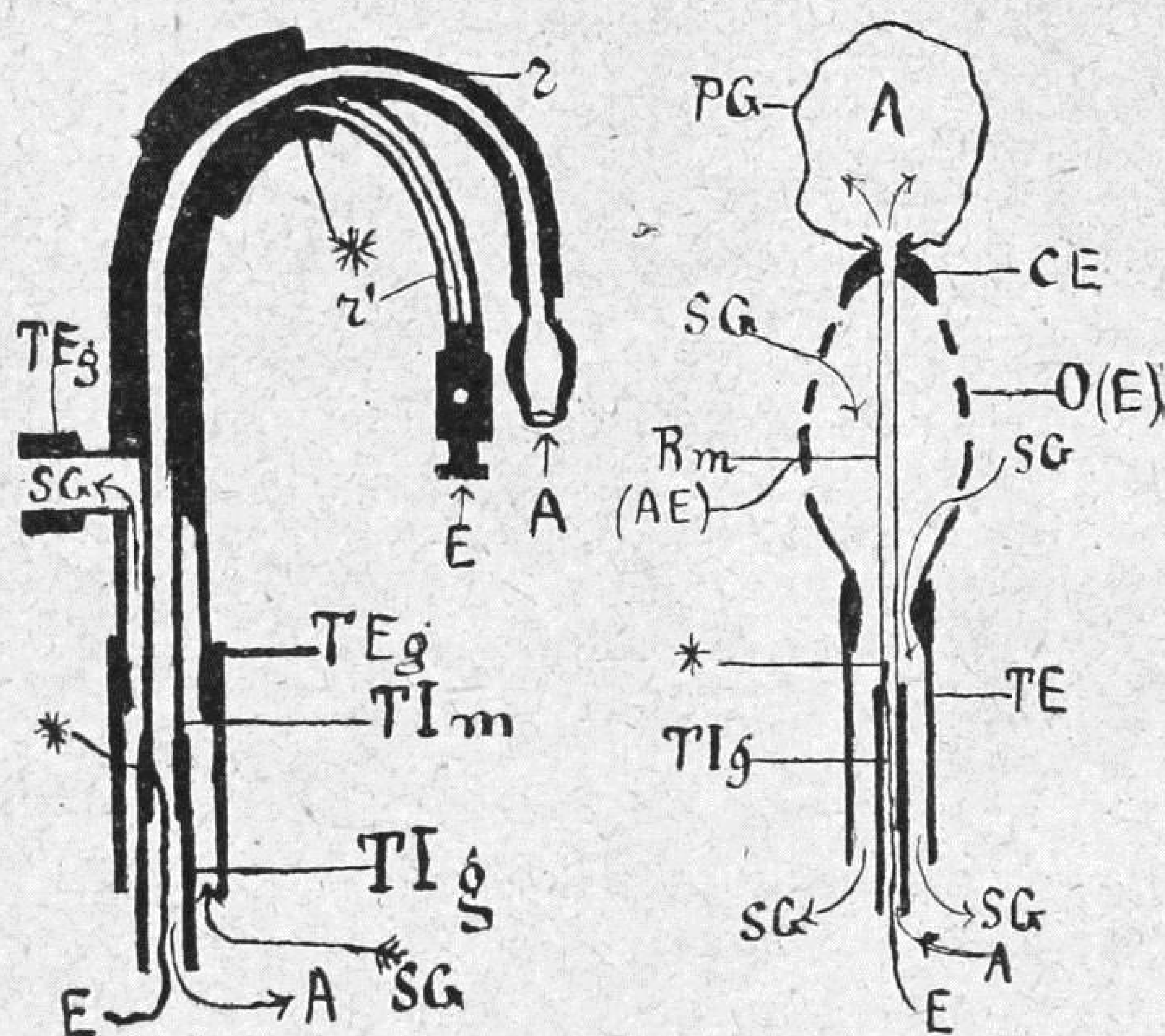


FIG. 3. — Dettaglio grafico dell'elettrosonda di quarto tipo: a destra estremo libero, a sinistra estremo che scende in cavità. *A* aria; *E* corrente elettrica; *SG* intercapdine fra il tubo esterno e l'interno destinata al passaggio del contenuto gastroduodenale; *TE* tubo esterno; *TEg* tubo esterno di gomma; *TI* tubo interno; *Tig* tubo interno di gomma; *Tim* tubo interno metallico; *O (E)* oliva metallica che serve da elettrode mediante il contatto elettrico *CE*; *Rm* raccordo metallico che attraverso all'oliva porta l'aria del tubo interno *TI* al palloncino di gomma *PG*; *r-r'* rivestimenti di gomma; ** punti in corrispondenza dei quali il filo metallico prende attacco o col tubo interno metallico (*TIm*) o col raccordo metallico (*Rm*).

ricurva delle stesse figure) dà passaggio ad un agocannula metallico *TIm*, pressochè identico a quello della sonda precedente. Esso forma infatti, innestandovisi, il seguito, del capillare pneumatico *TIg* e dell'incluso elettrode *E* e rimane immerso in un'atmosfera isolante, che in pari tempo garantisce la chiusura ermetica della branca stessa. Prima di emergere all'esterno, esso abbandona poi un filo metallico, il quale, segnando la prosecuzione del primo, penetra in una sottile guaina di gomma e si raccorda al consueto serrafili: la continuità della via elettrica rimane così assicurata, dal serrafili al liquido duodenale per il tramite della oliva metallica che vi pesca liberamente. A com-

pletare infine anche la via d'insufflazione gassosa, l'agocannula medesimo, fuoriuscendo all'esterno debitamente isolato entro un tubo di gomma, imbocca un piccolo insufflatore fornito di morsetta.

I tentativi che formano l'oggetto delle presenti ricerche sono di doppio ordine: dinamico o di *miolettrodiagnosi* e secretore o di *crinoelettrodiagnosi.*

I. — Elettrodiagnosi dinamica esofago - gastro - duodenale.

Consiste nello studio delle modificazioni cinetiche e morfologiche, cui vanno incontro i tre organi rispettivi, sotto l'influenza di uno stimolo galvanico o faradico portato ad immediato contatto delle loro pareti. Tale studio viene principalmente eseguito con l'aiuto dei raggi X (radioelettrodiagnosi); ma può essere praticato pure, per quanto con molto minore comodità ed esattezza, mediante l'iscrizione dei movimenti di ciascuno dei tre organi (grafoelettrodiagnosi); ovvero, per lo stomaco e per le eventuali dilatazioni esofagee e duodenali, cercando di stabilire con successivi sondaggi di prova il tempo di evacuazione completa.

A) — Radioelettrodiagnosi.

Per l'esofago e per lo stomaco essa viene eseguita immettendovi la elettrosonda a mercurio e facendovela pescare a varia profondità nella massa opaca di un adatto pasto al bario od al bismuto, che percorra l'esofago (casi di conservata pervietà), o vi si soffermi (casi di stenosi), oppure che parzialmente riempia il ventricolo (fig. V). Per il duodeno l'indagine può essere del pari eseguita con l'elettrosonda a mercurio e chiudendo il circuito, allorchè l'oliva pesca nel bolo opaco che distende il bulbo duodenale (fig. IV); ovvero nell'istante preciso in cui un'ondata di bario percorre il duodeno. Con entrambi questi espedienti l'eccitazione non riesce però sempre possibile, perchè il bulbo duodenale o la progressione del bario spesso non sono percettibili. Si è per questo, che giova meglio, o aumentare il volume del bario duodenale iniettandone direttamente una certa quantità; o rallentarne alquanto la corsa, ostruendo parzialmente il lume del duodeno. Servono a tal uopo l'elettrosonda di secondo tipo nell'un caso, quella di terzo tipo nell'altro.

L'elettrode che si connette con la sonda reca a sufficiente distanza un interruttore a pressione, fissato al margine destro dello schermo fluoroscopico e facilmente reperibile e manovrabile quindi dalla mano destra dell'osservatore, la quale può far agire nel contempo un cronografo ad arresto, mentre il soggetto in esame, stando in piedi dietro lo schermo stesso, può reggere quest'ultimo — almeno per lo stomaco e pel duodeno — con le proprie mani ed applicarselo al ventre. La mano sinistra di chi pratica l'esame, resta libera per le necessarie manovre di diaframma e di spostamento del tubo, che comunque è bene tenere sin da principio stabili e fissi. Il filo dell'elettrosonda per la galvanica è in generale in relazione col catode; l'altro filo del circuito finisce in una placca, che a mezzo di una cintura elastica si fa poggiare ad uno dei lati della colonna vertebrale, o addirittura sulla cresta spinosa all'altezza ortodiagrafica circa degli organi in esame, ovvero anche e per qualunque di essi a livello della

6ª-7ª VC. Quest'ultima sede si presta meglio di ogni altra ad ottenere reazioni di una particolare vivacità e per lo stomaco non è superata che dall'applicazione anodica bimastoidea. È bene notare, che il processo di semplice stimolazione elettrica diretta con entrambi questi metodi si complica ed anche si denatura profondamente pel subentrare di eccitazioni spinali e reflesse, secondarie e molto energiche. I reperti che se ne ottengono possono comunque in altri campi e per altri scopi rivestire non piccola importanza pratica: Roccavilla, Reflettività gastrolabirintica e labirintogastrica (*Rif. med.* 15-1922). Un collega nascosto dietro un paravento ed alla luce di una lampadina rossa, così debole da non guastare il buio della sala radiologica, regola l'intensità della irradiazione

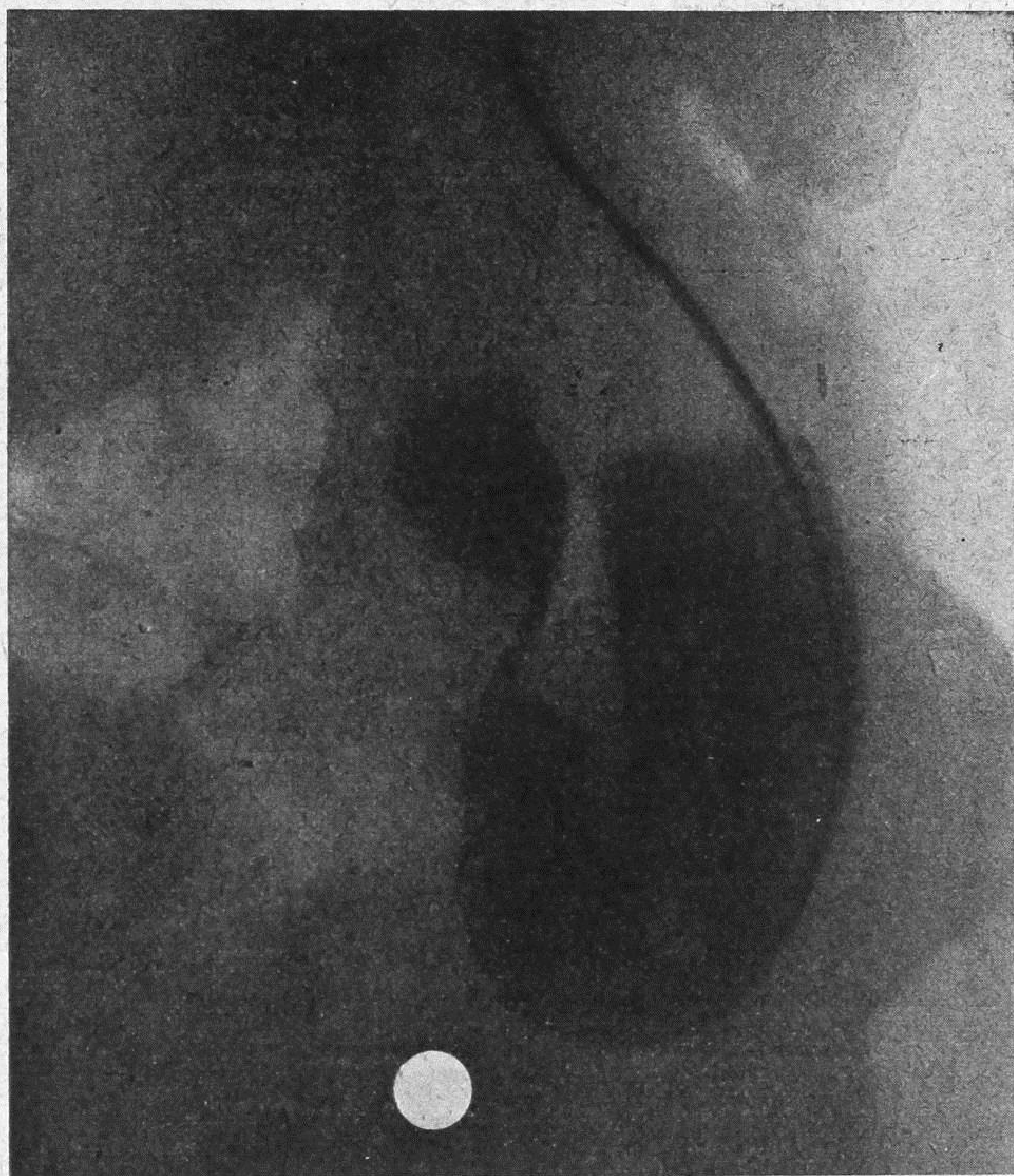


FIG. 4 — L'elettrosonda a mercurio nella cavità dello stomaco e del duodeno: l'oliva metallica è giunta in seno al bulbo duodenale (circuito elettrico aperto).

e della eccitazione endoviscerale. I risultati più probativi si ottengono naturalmente dagli individui già abituati ad ingerire la sonda; ad evitare le conseguenze meccanico-reflesse della stimolazione faringolaringea, è bene non procedere anzi all'esame, se non dopo uno o due sondaggi preparatorii ed introdurre la sonda un'ora prima dell'indagine, potendo il latte bismutato deglutirsi in quest'ultimo caso ugualmente bene e con tutta facilità. La corrente elettrica può essere lanciata senza tema di provocare nel soggetto delle sgradevoli sen-

sazioni specialmente per lo stomaco e per il duodeno, i quali rimangono insensibili a dosi così energiche di corrente, che queste, se agissero sulla cute, provocherebbero certo penose reazioni di dolore.

Per lo studio dell'esofago e del duodeno che non siano stenosati, l'eccitazione elettrica non può farsi che mediante stimoli di breve durata e piuttosto energici; allorchè entrambi questi organi invece sono stenotici e di conseguenza spesso ectasici e sovrattutto per lo stomaco, l'eccitazione medesima può venir praticata anche con correnti deboli e prolungate.

Col primo procedimento (*metodo rapido*), si studiano le reazioni immediate allo stimolo; l'indagine non impiega di solito che una sola seduta, per quanto sia spesso utile ripeterla più volte a distanza varia di tempo in vista delle successive ed anche patologiche modificazioni di eccitabilità e di esauribilità, cui va incontro il sistema neuromuscolare dei rispettivi organi durante il processo digestivo. Con questo metodo è anzitutto necessario abituarsi a riconoscere e quindi a sceverare dalle vere modificazioni di dinamismo e di morfologia gastrica, altre di secondarie è di affatto estranee, le quali, per essere dovute a contrazioni da apertura o da chiusura svolte sui muscoli striati della parete addominale dall'elettrode esterno, sono di tanto immediate, rapide e fugaci di quanto le reali sono tarde, lente e durevoli. È poi indispensabile far precedere ad ogni prova elettrodiagnostica, una precisa ed obbiettiva valutazione dello stato funzionale e morfologico degli organi in esame, in modo da servire di sicuro elemento di controllo alla prova definitiva. Durante la quale vogliono essere calcolati: il milliamperaggio o la corrispondente graduazione faradica della corrente adoperata; il tempo di latenza; l'intensità, la durata, ed il tipo di ogni singola reazione eccitomotrice; quanto di quest'ultima spetti al tono muscolare vero e proprio della parete gastroduodenale e quanto alla sua attività peristaltica (1). Le variazioni morfologiche possono poi meglio studiarsi con rapide valutazioni ortodiagrafiche su schermo fornito di reticolo quadrettato al centimetro, ovvero in radiografie rapide di confronto (fig. V-VI).

Col secondo processo (*metodo lento*) vengono ricercate le reazioni cumulative e a distanza, espresse sovratutto nella differenza fra il tempo necessario al totale svuotamento delle singole cavità e per un dato pasto di prova, in presenza ed all'infuori della eccitazione elettrica. La quale viene praticata allora, o integralmente e subito dopo l'ingestione del pasto stesso, ovvero separatamente e in due o quattro uguali riprese, ripetute con pari intervallo di tempo, ma ad ogni modo eseguite non mai senza aver prima stabilito antecedente-

---

(1) Secondo i più moderni concetti, l'energesi gastroduodenale — come quella di ogni altro organo cavo a fibrocellule liscie — poggia su due proprietà fondamentali diverse: *il tono* e *la peristalsi*. Queste due proprietà sono spesso indipendenti, talora stanno persino in antitesi e, ad ogni modo, non difficilmente si lasciano dissociare in via farmacodinamica da sostanze che agiscano esclusivamente sull'una o sull'altra di esse, per esempio, dalla papaverina, che, come è noto, inibisce la peristalsi e non il tono (Pal). Il tono è rappresentato da quella tensione dinamica, in virtù della quale gli organi cavitari oppongono al loro contenuto una specie di resistenza attiva, che del contenuto stesso plasma la forma e limita la naturale tendenza ad espandersi in superficie. La peristalsi invece è la forza viva, che con un ritmo più o meno uniforme anima la mobilità dell'organo, ne agita il contenuto e di questo determina la regolare e continua propulsione extracavitaria.

mente, in una o due identiche prove preparatorie, la durata individuale media del periodo di deplezione cavitaria.

A stabilire una certa uniformità di metodo, mi sono attenuto ai seguenti termini medii: 1° *Intensità della stimolazione* = per l'esofago 5 MAK; per lo stomaco e per il duodeno 10 MAK; e rispettivamente 3-5 gradi faradici al Pantostat. 2° *Tempo della stimolazione* = pel metodo rapido 2''-5''-10''; pel metodo lento 20' (10 MA × 20' = 200 MAminuti), suddivisibili in due o quattro periodi di 10 e rispettivamente 5 minuti ciascuno, alla distanza di un'ora, ovvero di mezz'ora. 3° *Composizione e volume della massa opaca* = per lo stomaco: latte

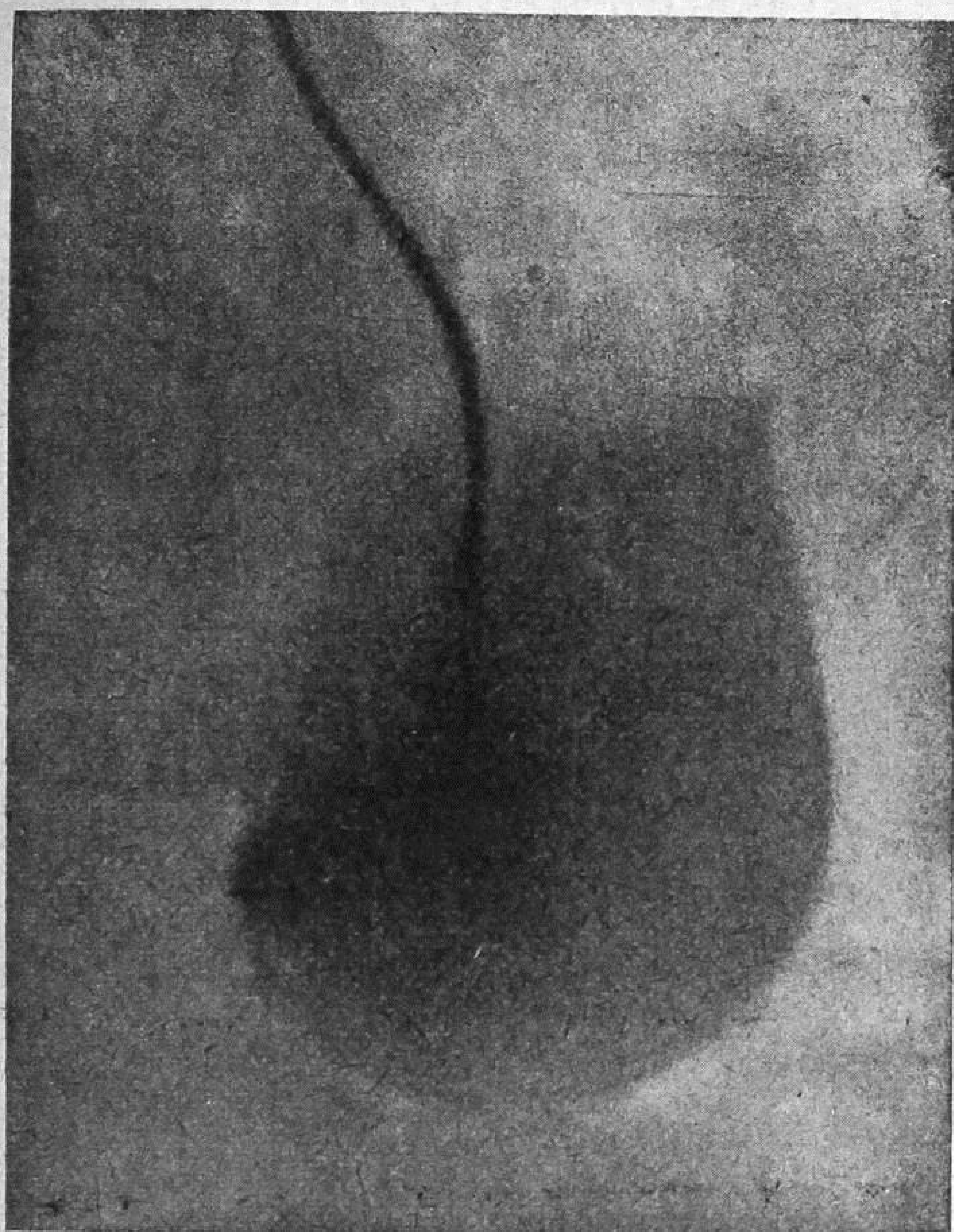


FIG. 5. — Stomaco di individuo normale contenente l'elettrosonda a mercurio prima della stimolazione elettrica.

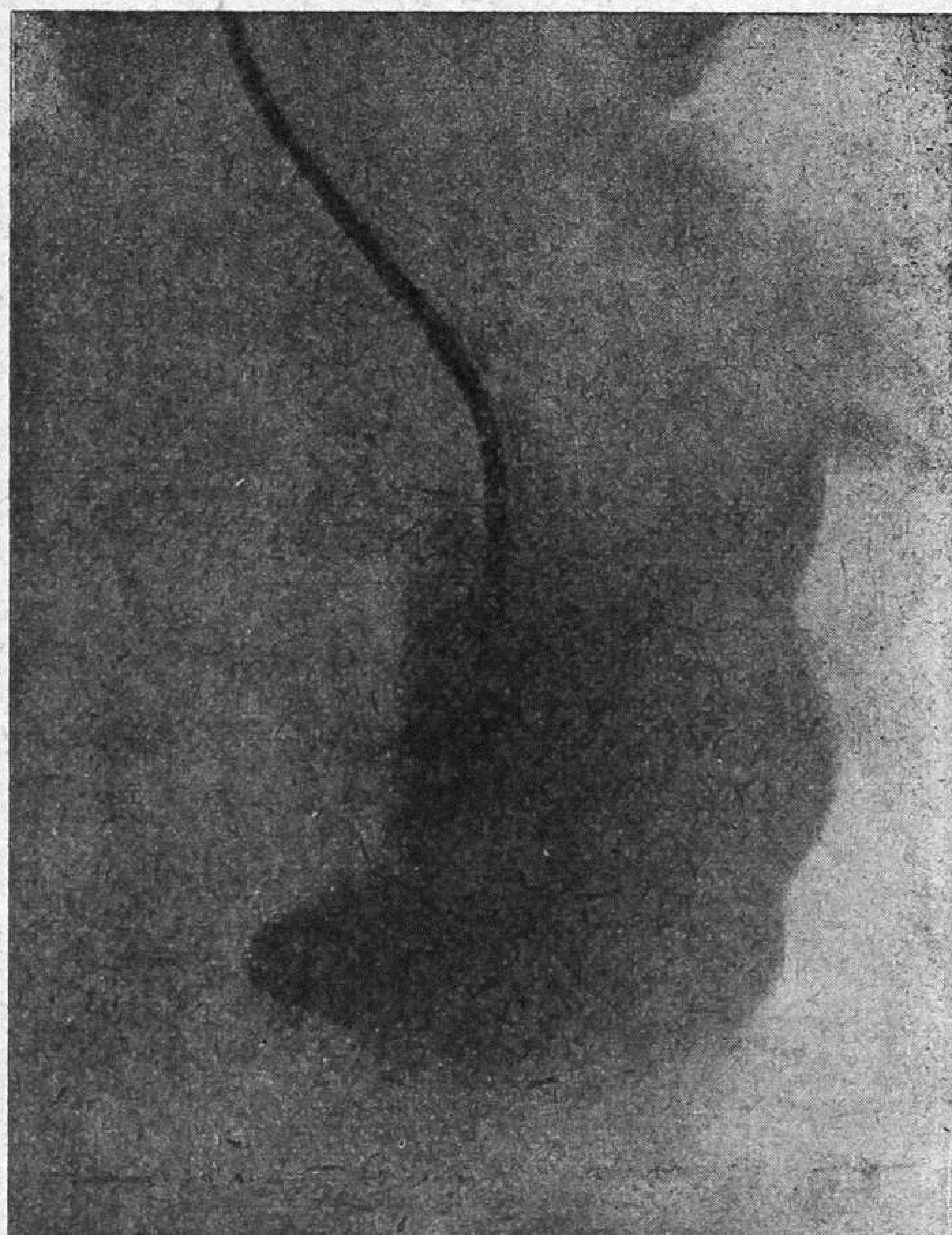


FIG. 6. — Lo stesso stomaco della fig. 5 durante un'eccitazione di 10'' con 10 MAK: si osservi l'energica reazione dinamica di ipertono e di iperperistalsi che subisce il viscere.

cc. 500, semolino gr. 10, zucchero gr. 30, solfato di bario gr. 100 (ovvero carbonato di bismuto gr. 75), quindici minuti di cottura; per l'esofago o per il duodeno dilatati: una parte aliquota della massa così ottenuta.

Le numerose ricerche da me praticate su soggetti normali e gastropatici di varia natura mi hanno portato alle seguenti constatazioni:

Negli individui sani l'eccitazione elettrica esercitata col metodo rapido provoca un'iperenergesi esofago-gastro-duodenale, che, per quanto sempre molto evidente, pure subisce sensibili differenze individuali ad agli effetti almeno della

canalizzazione, diversifica anche di molto in rapporto colla intensità e colla persistenza dello stimolo.

L'esofago, per correnti medie: 5 MAK o 3 F per un periodo di 2''-5'', si contrae più vivacemente e la progressione del bolo opaco vi si compie più sollecita, grazie anche al raccorciarsi dei fisiologici tempi di sosta in corrispondenza dell'estremo faringeo e sovratutto di quello cardiaco; per correnti più forti e più prolungate, la mobilità esofagea diviene spastica e, pel contratturarsi specialmente dello sfintere cardiaco, può subire anche manifestazioni contrarie alle precedenti (stenosi e ristagno).

Del pari lo stomaco, sotto l'influenza di una stimolazione di modica intensità e durata (non inferiore però ai 10 MAK ed ai 5 F applicati almeno per 5'') aumenta il proprio tono muscolare, coarta viemmeglio la peristole e ravviva la peristalsi, approfondendone le onde relative e prolungandone la durata: l'antro pilorico accoglie di conseguenza e sospinge una massa opaca più voluminosa e dotata di maggiore forza espulsiva. Per eccitazioni energiche invece (15 MAK od 8 F per 5'' o 10''), pur non producendosi mai una vera occlusione del piloro, se ne avvera però una stenosi relativa, la quale è ad ogni modo superata, grazie ad una maggiore velocità di corsa del bolo lungo il piloro stesso ed il duodeno.

Nei riguardi di quest'ultimo, si determinano, del pari, un'ipertonia ed una iperperistalsi, da cui conseguono o una fugace ed uniforme restrizione di tutta l'ansa, ovvero una contrattura spastica, la quale, interessandone particolarmente lo estremo distale, provoca talora delle contrazioni antiperistaltiche ed un riflusso nello stomaco del contenuto duodenale.

Per ciascuno di questi tre organi e specialmente per lo stomaco, la risposta all'eccitazione non è mai immediata: essa ritarda invece di un certo numero di secondi (tempo di latenza), variabile da individuo ad individuo ed in rapporto con l'intensità e con la durata dello stimolo, da un minimo di quattro ad un massimo di otto secondi.

La reazione iperdinamica, una volta avviata non si esaurisce coll'aprirsi del circuito, ma, quasi seguitasse a consumare delle energie di riserva, continua invece per un periodo di tempo, la cui durata subisce analoghe influenze individuali e sperimentali. Nelle persone sane non si producono quasi mai delle reazioni antiperistaltiche nè le relative sensazioni di nausea o di tendenza al vomito. L'eccitazione elettrica è uniformemente propagata in ogni senso dalla massa del bario o del bismuto, talchè tutta la parete cavitaria in ugual misura ne risente e vi risponde. Le reazioni sono quasi esclusivamente di chiusura, anzichè di apertura. La corrente faradica è di gran lunga più attiva della galvanica e di questa riesce più efficace l'eccitazione catodica che non la anodica, per quanto in verità manchino — almeno per lo stomaco ed il duodeno — le sostanziali differenze polari, che caratterizzano i muscoli striati. Ne consegue, che, per quanto importanti, utili ed efficaci essi siano, le risorse elettrodiagnostiche offerte dai tre organi digerenti in parola, sono di certo minori di quelle di cui gode il comune sistema muscolare.

Nello stesso individuo sano, l'eccitazione elettrica svolta col metodo lento, o con una applicazione unica ed iniziale, ovvero con una frazionata e discontinua, accorcia, sensibilmente e di regola, il tempo di deplezione cavitaria; per

lo stomaco in ispecie e fatte le debite riserve individuali, la differenza per rispetto alla media consueta raggiunge i 60 od anche i novanta minuti.

Questi reperti, per la loro stessa costanza e natura, mi paiono recare alla questione della eccitabilità elettrica dello stomaco, oggidì tanto controversa e discussa (Sgobbo, Gircher, Alvarez, Einhorn, Herschell ecc.), un contributo positivo: solo un contributo e non una prova palmare ed esauriente però, perchè le reazioni provocate col metodo endogastrico *in vivo,* non sono forse di ordine puramente neuromuscolare, ma anche ed al contempo neuro-vago-simpatico ed angiomotore. Sono reazioni assai più complicate cioè, di quelle ottenute da frammenti di stomaco od anche da ventricoli interi, stimolati, tanto in sito e nell'animale vivisezionato od appena ucciso, quanto al di fuori dell'organismo ed in perfusione con liquido di Ringer; ma in compenso si svolgono in condizioni di esperimento molto meno imperfette, anzi quasi ideali ed è per questo che esse godono di una importanza di gran lunga maggiore. La suscettibilità elettromotrice dei muscoli lisci e dei visceri che ne sono costituiti, non solo è torpida, lentissima e durevole, ma è anche difficile a sollecitarsi; è logico quindi che organi eccitomotoriamente di per sè così refrattari, come realmente sono lo stomaco ed il duodeno, ancor più lo diventino, quando ad essi venga meno l'*optimum* biologico di nutrimento e di vitalità.

Del resto una reale ineccitabilità elettrica diretta dello stomaco non potrebbe a meno di sorprendere di fronte alla squisita suscettibilità meccanica e termica, che le pareti gastriche godono agli effetti così del tono, come della peristalsi. Recenti ricerche infatti, non solo hanno comprovato ancor meglio di quanto si potesse supporre, che il tono e la cinesi gastrica di molto si ravvivano per l'insufflazione anche lieve dello stomaco (Schutz, Sick e Kelling), per la presenza di una piccola sonda, pel contatto con un liquido di temperatura diversa da quella gastrica ovvero contenente in debole soluzione qualche sostanza irritante (peptone 2 %: Ducceschi; HCl 2 ‰ Gasbarrini); ma hanno anche dimostrato che questa iperenergesi gastrica è proprio dovuta ad una reazione diretta, opposta allo stimolo dalle fibrocellule muscolari liscie e perfino da quell'apparecchio di innervazione intrinseca ed autonoma, il quale, come è noto, trovasi disseminato in seno alle pareti gastriche in perfetta analogia anatomica e fisiologica coi plessi di Auerbach dell'intestino (Openschowski, Ducceschi, Tezner e Turold).

Nel soggetto ammalato e sovratutto nel campo della patologia delle alte vie digerenti, ne siano queste interessate in modo primario, ovvero solo per le influenze, che su di essi indirettamente esercitano, organi più o meno lontani, le anomalie radioelettriche possono svolgersi, o per difetto o per eccesso, ovvero in seguito a pervertimenti.

Le deviazioni *per difetto* variano dalla semplice ipoeccitabilità alla totale ineccitabilità, intesa quest'ultima, sia come impotenza al ridestarsi di una motilità e di un tono ormai esauriti, sia ancora al ravvivarsi oltre il consueto di un dinamismo, che, per quanto debole e tardo, pur sopravvive ancora. È specialmente lo stomaco, quello che offre con maggiore frequenza le anomalie di questo tipo e che migliore vantaggio trae quindi dal metodo elettrodiagnostico,

per quanto anche le paresi esofagee e duodenali non manchino di ricorrere nella pratica e di rivestire la loro peculiare importanza. Nella ordinaria consuetudine clinica e radiologica infatti, le atonie e le astenie, le quali paiono atteggiarsi ad assoluta inerzia motrice o ad un cospicuo torpore contrattile, non sempre raggiungono un grado effettivamente così elevato, come a prima vista si sarebbe portati a credere. Qualunque ne sia la causa, una latenza dinamica può tuttora sussistere in seno alle pareti gastro-esofago-duodenali e prestarsi ad



Fig. 7. – Stomaco ptosico, atonico ed ipocinetico sottoposto a stimolazione elettrica molto energica (20''×10 MAK): nessuna reazione dinamica: a sinistra si scorge la placca esterna che funziona da anode.

opportuna terapia energetizzante: il discovrirla od il poterla escludere, è sempre di non piccolo interesse anche pratico.

La non suscettibilità elettromotrice, analogamente a quanto vedremo avverarsi per la omonima ipereccitabilità, può essere *parziale* o *totale*, a seconda che riguardi tutta l'estensione del viscere od una parte soltanto di esso: la atonia e la astenia regionali non sempre si palesano nettamente nelle ordinarie condizioni, ma possono rendersi manifeste sotto uno stimolo elettrico, il quale, sollecitando a contrarsi le zone ancora capaci di farle, le pone in maggior risalto sulle altre, che rimangono invece ineccitabili o meno eccitabili. È quanto si avvera in certi casi di ulcerazioni, di cicatrici aderenziali, di tumori, quando

esista una paresi, tanto funzionale e di difesa, quanto sostanziale e dovuta ad involuzione di fibrocellule muscolari.

Le atonie e le astenie — sieno esse generalizzate, o parziali — possono dal punto di vista elettrodiagnostico distinguersi in *assolute* e *relative*. Le assolute rappresentano l'inerzia definitiva ed irrimediabile, a malgrado di qualsiasi stimolazione elettrica; sotto molti riguardi paiono atteggiarsi alla RDT della comune patologia muscolare; sono frequenti nei processi molto antichi e già da tempo avviati alla fase involutiva (paralisi esofagea; gastroectasia da stenosi pilorica o da ptosi conclamata; atrofie per cronico catarro degenerativo gastroduodenale; infiltrazione neoplastica diffusa); di per sè, agli effetti prognostici ed elettroterapeutici, costituiscono un indizio poco rassicurante, benchè spesso — come anche per la RDT delle consuete miopatie — la condizione morbosa di cui sono l'esponente sia transitoria od almeno in parte rimediabile con opportune cure.

Le atonie e le astenie relative riguardano invece una condizione dinamica, per cui, da organi immoti o semiattivi, uno stimolo elettrico sufficientemente energico riesce a destare e rispettivamente a ravvivare delle reazioni toniche e motrici lentissime e brevi, se si vuole, ma, ciò non di meno, ancora di una sufficiente entità; si collegano, più ad un processo di RDP, che non ad uno di RDT e meglio ad uno stato di affaticamento che non ad uno di esaurimento; sono quindi di una prognosi assai più favorevole. Per esse sarà bene indagare con particolare attenzione il grado di esauribilità muscolare verso un dato stimolo elettrico, la entità approssimativa cioè delle superstiti risorse di tonicità e di contrattilità latenti. È noto invero, come, anche per gli organi cavi della vita vegetativa e per lo stomaco e per il duodeno specialmente, esiste una forma peculiare d'ipotonia e di ipostenia, la quale è caratterizzata appunto dal fatto, che ad un iniziale sforzo di reazione tonica e peristaltica durato più o meno a lungo, succedono poi un'inerzia ed un'atonia totali o pressochè assolute: orbene, l'elettrodiagnosi, superando i confini dell'ordinaria indagine clinica e radiologica, riesce a discovrire in merito anche le più intime latenze patologiche. A chi preferisca servirsi del metodo radioelettradiagnostico lento, può prestarsi quale indice sicuro di ipotonia e di ipoeccitabilità elettrica, il fatto, che il consueto accorciamento del periodo di deplezione della cavità in esame è molto poco sensibile o addirittura manca.

Le deviazioni della eccitabilità elettrica *per eccesso* risultano da una esagerata suscettibilità dinamica dei tre organi in esame verso stimolazioni anche leggere e brevi (4-8 MAK''; 2-4 F'') e possono svolgersi, o come un semplice, per quanto energico, ravvivarsi della consueta e non di rado già attiva peristalsi, oppure sotto forma di una ipertonia spastica, che, ora ha del coreico (chorea gastrica d'origine elettrica) ed ora del tetanico; nel primo caso la propulsione del bolo si fa più copiosa e sollecita; nel secondo, pel rinserrarsi degli sfinteri cardiaco e pilorico, la propulsione medesima si arresta.

L'iperenergesi artificialmente così ottenuta può interessare solo una sezione più o meno estesa delle pareti cavitarie, più di frequente la pars pylorica, (ipereccitabilità elettrica parziale) ed in tal caso accentuare processi, che, pur tendendo ad un esito regressivo, vengono però sorpresi ancora in una fase ere-

tistica (ulcerazioni, aderenze, stenosi); oppure può estendersi a tutto l'organo, denunciando l'esistenza di una ipereccitabilità elettrica generale, che di solito è satellite di stati catarrali acuti ovvero subacuti, di anomalie secretorie che si svolgono pure per eccesso (ipercloridria), di una diffusa iperenergesi intesa a superare difficoltà di canalizzazione da poco costituite (stenosi piloriche e cardiache, parziali occlusioni del duodeno, ptosi gastro-piloro-duodenali), di particolari iperdinamie infine d'ordine puramente funzionale e più o meno squisitamente nevrosico. Comunque ed eccezione fatta per i casi in cui esistono particolari ed insuperabili ostacoli di canalizzazione, siffatta eccessiva suscettibilità elettromotrice causa come conseguenza immediata un abbreviarsi — spesso notevole: anche più di due ore — del tempo di scarico della cavità in esame.

I pervertimenti della normale eccitabilità elettrica riguardano: da un lato, l'antiperistalsi prodotta, non da violente e prolungate eccitazioni (il che rientrerebbe nelle consuetudini fisiologiche), ma da stimoli invece lievissimi e di corta durata; dall'altro, le dissociazioni intrinseche in vario senso provocate fra le due proprietà fondamentali del dinamismo duodenogastrico: il tono e la peristalsi. Lo stimolo elettrico da quest'ultimo punto di vista cioè, può — per esempio — in uno stomaco ipotonico ed ipostenico elevare il tono senza ravvivare la peristalsi; ovvero, al contrario, rinforzare la peristalsi, se pure non ridestarla ex novo, lasciando immutata invece l'iniziale atonia. Quale effetto a distanza di queste particolari anomalie, il tempo di deplezione cavitaria e sovratutto gastrica: nel caso dell'antiperistalsi, in luogo di accorciarsi, si prolunga talora anche di molto (persino di 2 ore); nella eventualità di una dissociazione cinetica invece, subisce modificazioni assai differenti, a seconda del reciproco prevalere del tono sulla peristalsi o viceversa. Qualunque ne sieno la portata e la significazione biologica, tali reperti hanno il loro valore diagnostico, in quanto servono a svelare analoghe tendenze paradinamiche, le quali, pel fatto del non dispiegarsi che parzialmente e solo in fortuite circostanze, potrebbero sfuggire ad una semplice indagine radiologica e grafica, per quanto accurata essa sia.

Oltre che per le ragioni suesposte, la bontà del metodo radioelettrico risulta però ancor meglio nella diagnosi differenziale fra gli ostacoli di canalizzazione forniti di una base anatomica e quelli motivati da lesioni puramente funzionali, per quanto antiche e pertinaci. Evitando infatti gli eccitamenti troppo energici e prolungati, preferendo ad ogni altro stimolo la galvanizzazione catodica rapida, si riesce con tutta facilità a ravvivare di molto la peristalsi parietale senza modificare di troppo il tono cardiopilorico e duodenale, o quello di qualsiasi punto abnormemente ristretto: la stenosi potrà quindi essere agevolmente superata, purchè sia parziale e manchi di una vera sostanzialità materiata (stenosi funzionali e reflesse); rimarrà insormontabile invece nel caso contrario (iperplasie flogistiche o neoplastiche; stenosi cicatriziali, e da trazione, ovvero per compressione). A questo riguardo sono sovratutto patognostiche di strettura organica certe violente contrazioni antiperistaltiche, le quali non tardano a prodursi in conseguenza dello sforzo così inefficace. Che, se poi riesca possibile di spingere l'oliva dell'elettrosonda proprio in cor-

rispondenza del punto ristretto e ad immediato contatto colla mucosa che lo riveste, la stenosi potrà anche ed in particolari condizioni vieppiù accentuarsi, se essa è parziale o funzionale; non subirà invece modificazione alcuna, qualora sia rigida, compatta, fibrosa o neoplastica.

B) Elettrodiagnosi dinamica per via grafica.

In difetto di un apparecchio radiologico può sostituire la radioelettrodiagnosi rapida, di cui mantiene la tecnica generale. L'utilità del metodo grafico è stata di recente riaffermata da Bruns e Gasbarrini, specie per valutare il tono gastrico e non può non essere ancor maggiore, se l'indagine sia sussidiata da un elemento di prova così delicato e sensibile, quale è quello della eccitazione elettrica locale. Rimandando per tutto ciò che concerne la tecnica gastrografica in generale ai lavori di Bruns e Gasbarrini, mi limito soltanto ad alcuni cenni relativi all'adozione del metodo elettrico. La registrazione del tono muscolare e dei movimenti prima e durante la stimolazione elettrica, molto più agevolmente che con una coppia di sonde simultaneamente ingerite, può ottenersi con la elettrosonda di terzo tipo ed ancor meglio con quella del quarto, variando il volume del palloncino di gomma a seconda della capacità dell'organo in esame e distendendo questo ultimo a debito grado mediante una soluzione clorosodica 5 ‰. Sotto lo stimolo elettrico e con le varianti patologiche eventualmente offerte dal caso, si eleva la curva primaria del gastrogramma (tono fondamentale) e più marcate e talora anche più lunghe diventano le sinuosità relative alla peristalsi.

C). — Elettrodiagnosi dinamica mediante calcolo del tempo di deplezione cavitaria.

Sostituisce con pari metodica la radioelettrodiagnosi lenta e si avvale della sonda di secondo tipo. Questa deve pescare, o in una soluzione clorosodica (stenosi esofagee), o in una data e costante quantità di pappa di latte semolino e sale di una certa e costante consistenza, ovvero in un comune pasto di prova (vedi sotto). Successive estrazioni di piccole quantità di contenuto cavitario, le quali sino alla definitiva si debbono introdurre di nuovo, permettono di segnare con sufficiente approssimazione il momento in cui lo scarico è completato.

II. — Elettrodiagnosi secretoria gastro-duodenale.

(Crinoelettrodiagnosi gastroduodenale).

È intesa a stabilire le eventuali modificazioni qualitative e quantitative indotte dallo stimolo elettrico sulla secrezione del duodeno e specialmente dello stomaco.

Mi sono servito per lo stomaco della elettrosonda tipo secondo; per il duodeno di quella di tipo quarto. I soggetti, normali e patologici, subivano a con-

veniente distanza di tempo per lo meno due prove preliminari di funzionalità secretoria gastroduodenale, esperite nelle identiche condizioni in cui venivano condotte poi le due prove definitive: perfetta astinenza di solidi e di liquidi dopo le 8 della sera innanzi; alle 8 del mattino sondaggio gastrico a digiuno e quindi subito:

A) per lo stomaco: somministrazione, o di un pasto leggero (gr. 75 di pane, cc. 150 di acqua), ovvero di uno più sostanzioso ed abbondante (gr. 75 di carne magra di manzo allessa; gr. 100 di pane; cc. 75 di acqua; cc. 300 di minestra di pasta sottile in brodo e confezionata in maniera, che la quantità in peso di pasta e di sale fosse, per rispetto a quella del brodo, sempre costante); dieci minuti appresso (ed anche per le prove preliminari), introduzione dell'elettrosonda e nelle indagini definitive eccitazione elettrica. Questa veniva praticata, o integralmente e subito, oppure suddivisa in più riprese e con le stesse modalità qualitative e quantitative serbate durante le analoghe ricerche radioelettrodiagnostiche (vedi sopra). Dopo essermi assicurato radiologicamente che la sonda aveva raggiunto la profondità e la sede necessarie, eseguivo la estrazione del liquido, o tutto in una sola volta (e rispettivamente: pel pasto semplice, dopo 45'; pel pasto composto, dopo 3 ore dal termine della colazione), oppure in più tempi e secondo il modernissimo sistema del sondaggio frazionato (Rehfuss, Philip, Hane, Horner, Einhorm, C. Rey, Friedenwald, Crohn) e cioè: di 15 in 15 minuti, ovvero dopo ogni singola eccitazione elettrica, a seconda che si trattasse rispettivamente di un pasto semplice, oppure di uno composto. Debbo dire però, che i migliori risultati di confronto riuscivo ad ottenere, con una tecnica un po' laboriosa ed in soggetti che meglio vi si pre-

TABELLA I. — *Soggetti normali: prova semplice.* (1)

Numero d'ordine del caso	Tempo di evacuazione gastrica (h)		Quantità (cc)		Densità		Acidità totale		HCl totale		HCl libero		HCl combinato		Acidità da fermentazione		Pepsina	
	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.
1	4,45	3,30	65	50	1010	1010	3,55	4,60	3,55	4,60	1,18	2,28	1,65	1,98	0,72	0,34	4	5
2	4,45	4	78	55	1009	1009	3,29	4,74	3,07	4,10	1,10	1,89	1,97	2,21	0,22	0,54	4	4,5

(1) Nelle varie tabelle la sigla Sp. equivale a **spontanea**; la sigla E. ad **elettrica**. La sigla Sp. indica la prova preliminare di controllo eseguita all'infuori di qualsiasi stimolazione elettrica e pur rimanendo l'elettrosonda immessa in cavità per tutta la durata della prova medesima. Il tempo di evacuazione è quello che risulta da indagini comparative esperite alcuni giorni prima con pasto baritato normale (eccitazione unica: 20' × 10 M AK.). I sondaggi a digiuno, tanto per la secrezione spontanea, quanto per quella elettrica, riguardano una evacuazione semplice (e per ciò estranea ad ogni eccitazione elettrica), la quale viene praticata al duplice scopo: 1° di eliminare l'influenza, così di un eventuale ristagno, come di una possibile gastrosuccorrea; 2° di precisare l'attitudine secretoria qualitativa e quantitativa che la mucosa gastrica possiede al momento di cominciare l'esperienza. Nel valutare quindi il divario fra la secrezione spontanea e quella elettrica di ogni individuo e per ogni singola prova, è necessario riferirsi sempre alle capacità secretorie iniziali dello stomaco.

stassero, mediante diverse prove, ripetute a conveniente intervallo di tempo l'una dall'altra (per esempio ogni terzo giorno) ed in ognuna delle quali il sondaggio totalmente depletivo era fatto ad una distanza dal pasto e dall'applicazione elettrica progressivamente sempre maggiore (dopo 20-40-60-80-100-120 minuti, ecc.).

Del contenuto gastrico a digiuno e da sondaggio semplice od elettrico determinavo i consueti dati fondamentali: quantità, densità, A, H, F, HCl totale, HCl combinato (metodo di Robin e Linossier), acido lattico (Uffelmann), potere peptico (metodo di Nett).

B). Per il duodeno: immissione dell'elettrosonda, estrazione di 5 cmc. di liquido duodenale a titolo di campione, debole stimolazione elettrica (5 MAK o 3 F per la durata di 5-10 minuti), secondo prelevamento del nuovo liquido secreto, eventuali successive identiche eccitazioni ed estrazioni. Del liquido duodenale cercavo di stabilire: quantità, densità, colorito, trasparenza, contenuto in principi biliari (sali e pigmenti), potere proteolitico (metodo di Gross), lipasico (metodo della monobutitrina), amilolitico (procedimento di Wohlgemuth), reperti microscopici.

Riassumo in breve le mie constatazioni.

A) *Nel soggetto normale.* — Nei due terzi circa delle persone sane così dal punto di vista duodenogastrico, come sotto qualsiasi altro riguardo la stimolazione elettrica dello stomaco e del duodeno esercita una indubbia azione eccitosecretiva: lo stimolo catodico offre a questo riguardo un'elettività assai più squisita che non l'anodico od il faradico.

Nel contenuto gastrico ed in virtù di questa azione eccitosecretoria, crescono sensibilmente e spesso di molto, i valori chimici dell'acidità totale, dell'HCl libero e combinato e quelli enzimatici della pepsina; scemano invece i dati relativi ai prodotti di fermentazione paradigestiva. Servano d'esempio i due casi della sovrastante tabella. Tali variazioni, che potrebbero ascriversi (ed in parte lo debbono essere infatti), ad una più rapida eliminazione extrapilorica della parte liquida del chimo per effetto della reazione eccitomotrice simultaneamente indotta sullo stomaco dallo stimolo elettrico, dipendono prevalentemente invece da un deversarsi più copioso nel cavo gastrico di acidi e di fermenti. Esse permangono infatti in misura più o meno ridotta, anche se il materiale estratto non si modifichi nella sua densità iniziale calcolata su un piccolo campione preliminare; ovvero, nel caso contrario, se esso vi venga riportato mediante opportune diluizioni del contenuto gastrico.

Delle modificazioni subite dal contenuto gastrico la più importante è certamente costituita dalla ipersecrezione cloridrica, la quale per una dissociazione cloroenzimatica, non rara specialmente nel campo dispeptico (Milhaud, Timbal), supera talora l'iperproduzione dei fermenti. Essa, pur interessando la totalità dell'HCl, ne riguarda però maggiormente la quota che si sviluppa in forma libera (H). Nè è da credersi, come potrebbe supporsi, che l'ipercloridria dipenda da decomposizioni chimiche dalla corrente elettrica indotte sul cloro degli alimenti e specialmente sul cloruro di sodio, oppure sull'HCl combinato solito trovarsi in ogni succo gastrico: infatti, se in luogo di un pasto,

si somministra un'uguale quantità di acqua distillata affatto priva di cloro, questa in conseguenza di una stimolazione elettrica endogastrica, assume un grado di cloridria che non prenderebbe indipendentemente da essa. Il caso della seguente tabella si riferisce alla prova crinoelettrica praticata in un individuo sano e su un volume di 100 cmc. di acqua distillata perfettamente neutra, su cui si sono fatti agire 10 MAK per la durata di 20' (sondaggio a digiuno negativo; estrazione in capo a mezz'ora dall'ingestione del liquido).

TABELLA II. — *Soggetto normale: prova con acqua distillata.*

Tempo di evacuazione gastrica		Quantità		Acidità totale		HCl libero	
Sp.	E.	Sp	E.	Sp.	E	Sp.	E.
5	4	45	30	0,95	1,24	0,64	0,80

A definire meglio e più esattamente le particolarità di questa ipersecrezione elettrica, molto bene si prestano le prove di sondaggio frazionato, od ancor meglio quelle digestive di durata progressivamente crescente, purchè eseguite mediante pasti abbastanza copiosi. La tabella e il diagramma che seguono si riferiscono appunto ad una prova crinoelettrica di sondaggio frazionato di un pasto composto in un soggetto perfettamente normale e costantemente privo di succo gastrico a digiuno: elettrosonda a permanenza, tanto nella prova semplice quanto in quella elettrica; estrazione di 15 cmc. di chimo gastrico ogni ora a partire dal termine del pasto; nella prova elettrica stimolazione discon-

TABELLA III. — *Soggetto normale: prova frazionata.*

Ore dal pasto	Acidità totale		HCl totale		HCl libero		HCl combinato		Acidità da fermentazione	
	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.
1	1,38	3,20	1,24	3,00	0,66	1,09	0,58	1,91	0,14	0,20
2	3,71	2,94	3,35	3,72	1,02	2,26	2,33	1,46	0,36	0,22
3	4,19	1,75	2,91	0,91	1,09	0,80	1,82	0,11	1,28	0,84
4	2,62	2,33	2,15	1,97	1,09	1,10	1,06	0,87	0.47	0,36
5	2,20	2,93	1,21	2,43	1,08	1,69	1,13	0,74	0,99	0,50

tinua (15' × 10 MAK) immediatamente dopo la fine del pasto e dopo ogni aspirazione di contenuto gastrico. Da indagini preliminari era risultato, che pel pasto opaco campione il tempo di svuotamento dello stomaco era di h 5.30' nella prova semplice (elettrosonda in sito); di h 4 in quella elettrica condotta con modalità qualitative, quantitative e cronologiche identiche a quelle tenute durante la prova elettrosecretoria.

Dall'esame della tabella suesposta e dal grafico che la illustra emerge chiaramente, che il grado della cloridria elettrica cresce progressivamente sino a raggiungere il suo fastigio quasi contemporaneamente a quello della cloridria normale, cioè in capo a due ore; ma, mentre il tasso della cloridria normale si mantiene poi a lungo immutato, quello della cloridria elettrica scema invece rapidamente sino a discendere anche (e non di rado) al disotto della media individuale propria ad un dato soggetto. Nella prova elettrica, essendo le fermentazioni acide ridotte ad un minimo quasi trascurabile e l'acidità totale di conseguenza affidata quasi per intero all'acidità cloridrica, le curve di queste due stesse acidità tengono un evidente parallelismo cronologico e dosimetrico, che ne fa coincidere pressochè alla stessa ora, tanto il vertice, quanto il punto di depressione massima. Questo parallelismo manca invece nella prova di secrezione spontanea, dove l'acidità fermentativa contribuisce non poco alla ge-

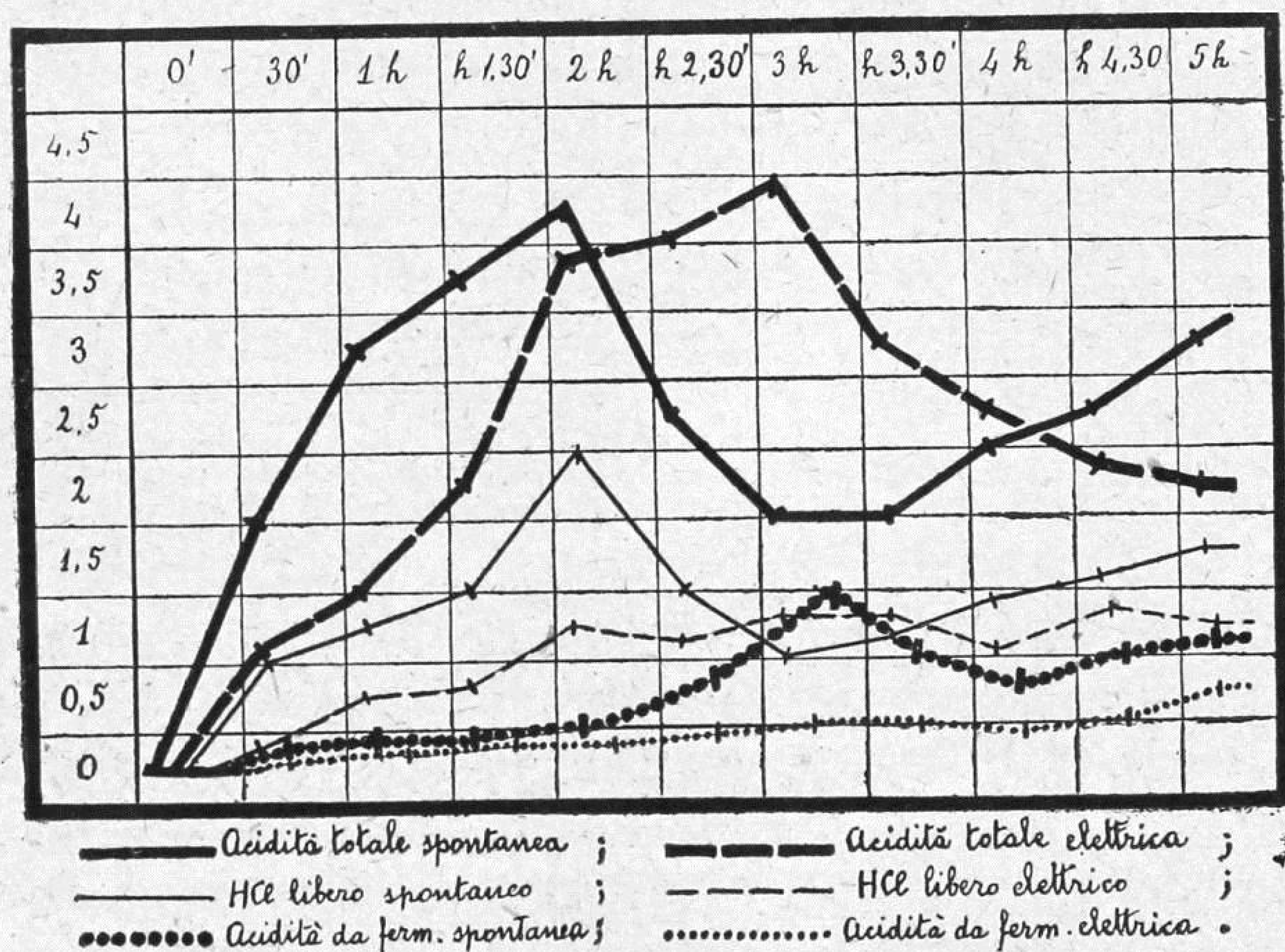


FIG. 8. — Diagramma esplicativo della Tabella III: prova crinoelettrica frazionata in un soggetto normale.

nesi ed al grado dell'acidità totale e quasi sempre ritarda di non poco per rispetto all'acidità cloridrica. E si è appunto per questo, che l'acidità totale spontanea tocca il suo massimo con un manifesto ritardo per rispetto alla omonima acidità ottenuta per via elettrica. Comunque sia, nella prova crinoelettrica, dopo una remora od anche una fase negativa della durata di circa mezz'ora, la secrezione cloridrica e totale riprendono poi con lentezza, rispondendo con uguale indirizzo, ma certo con minore intensità, a nuove stimolazioni elettriche. Ciò può dimostrarsi estraendo a tempo debito (in fase secretoriamente negativa) tutto il contenuto gastrico e ripetendo subito un'altra prova identica alla prima.

Nel contenuto duodenale una prima eccitazione ha per effetto dopo circa mezz'ora di aumentare, ed anche per più di un terzo, la quantità di succo espresso nell'unità di tempo (10 minuti); la densità non muta per rispetto alla prima prova di saggio, oppure cresce solo di qualche grammo per mille; il

colorito giallo-oro si fa alle volte più vivido per un evidente maggiore afflusso di prodotti biliari; gli enzimi non scemano mai e spesso invece subiscono un aumento lieve, per quanto sensibile. Le successive stimolazioni duodenali si rendono via via meno efficaci ed insistendo con esse si perviene ad uno stato di depauperamento qualitativo e quantitativo, la cui durata oscilla con le più estese variazioni individuali.

Queste modificazioni di colorito e di densità ricordano, sotto certi aspetti, quelle a cui Lyon è di recente pervenuto irrigando il duodeno con la soluzione solfomagnesiaca di Meltzer e che, secondo quanto egli pensa, corrisponderebbero ad altrettanti saggi separatamente pervenuti dal coledoco, dalla cistifellea e dal fegato. Le aspre obbiezioni mosse da Crohn, Reiss, Radin alla prova di Lyon, intesa almeno nel senso di un cateterismo separatore delle vie biliari, sospendono per ora, ma non certo definitivamente, ogni apprezzamento circa un'eventuale analoga efficacia da parte del metodo crinoelettrico.

Anche solo a dedurlo dagli esempi sopra riferiti, la stimolazione elettrosecretiva dello stomaco e del duodeno non è di un effetto immediato. La reazione è invece *cumulativa* ed è altresì *esauriente;* esige per determinarsi cioè una particolare condizione biologica, che solo è creata dalla somma di più stimoli ripetuti e che, ancor prima di disporsi a ravvivare la secrezione di nuovi prodotti, chiama a raccolta quelli che in precedenza erano già stati elaborati e li deversa globalmente poi e quasi d'un tratto nello stomaco e nel duodeno. Questo particolare modo di reagire della secrezione alla eccitazione elettrica, non può sorprendere, ove si pensi alla complessa intimità dei processi secretivi in generale, di quelli duodenogastrici in particolare; alle fasi intermedie, che, per costituirsi, debbono pur attraversare gli enzimi peptici e triptici (profermenti) e lo stesso HCl libero. Uno stimolo elettrico può tradurre in attualità delle latenze biochimiche già preordinate ma non crearle di propria iniziativa, come non può sollecitare ad una rapidissima elaborazione chimica o fisicochimica degli elementi cellulari, il cui prodotto, oltre che dalla loro specifica attività, dipende anche e non poco da tutta una serie di funzioni collaterali e, sotto molti punti di vista, anche estranee: irrorazione sanguigna; aflusso alla mucosa di materiale inorganico (Cl) ed organico (proteine), più o meno adatto, per situazione chimica e fisica, a subire le ulteriori opportune modificazioni; attivazione dei zimogeni triptici da parte dell'enterochinase.

Può destar sorpresa la mancanza di ogni risposta crinoelettrica in un certo numero di soggetti sani, ove non si tenesse conto: 1° della cangevole instabilità in uno stesso individuo delle varie secrezioni in genere, di quella duodenogastrica in ispecie e della difficoltà di cogliere il momento biologico più propizio per una reazione sostanziale e completa; 2° della possibilità di non sorprendere con un'unica estrazione di saggio la fase culminante della reazione secretoria, cadendovi o in anticipo (e cioè prima che essa abbia luogo), od in posticipo e quando cioè il chimo si è già in parte evacuato attraverso il piloro; 3° della circostanza, per cui — come spesso avviene anche fisiologicamente — si determini, in virtù dello stimolo elettrico propagato dallo stomaco al duodeno, un riflusso biliopancreatico così copioso, da neutralizzare in tutto od in parte gli effetti *locali* provocati dalla stessa eccitazione elettrica; 4° della even-

tualità, infine, per cui i dati chimici ed enzimatici raccolti, non vengano debitamente subordinati, come invece dovrebbero, alle modalità dinamiche e cronologiche di deplezione gastroduodenale, sieno queste spontanee, ovvero motivate dall'elettrizzazione medesima. Certa cosa si è, che, cercando di evitare questi che direi i tre « pericoli » della ricerca, la percentuale dei casi falliti alla prova scema di molto e non evade dai confini delle consuete eccezioni biologiche. Ad ottenere il quale risultato, basterà dunque: *a*) non affidarsi ad una sola prova, ma concludere invece sulla media di più tentativi, l'uno dall'altro convenientemente distanziati; *b*) attenersi alla pratica molto razionale anche all'infuori di ogni questione elettrodiagnostica, dei sondaggi frazionati; *c*) valutare di volta in volta il tempo di permanenza nello stomaco od anche nel duodeno (specialmente se ectasico) del rispettivo contenuto alimentare, deducendolo: o dalla quantità di chimo totalmente estraibile ad un dato momento del processo digestivo, o dal livello radiologico a cui — galleggiandovi in superficie — vi raggiunge una miscela di bismuto e licopodio fatta deglutire mediante sottilissima capsula gelatinosa.

B) *Nel soggetto ammalato* la reazione crinoelettrica dello stomaco e del duodeno, pur non differenziandosi essenzialmente da quella che si svolge nell'individuo normale, subisce però deviazioni o per eccesso, o per difetto, o di pervertimento, le quali, in favorevoli condizioni, permettono spesso di svelare a carico della secrezione duodenogastrica delle patologiche latenze, che preannunciano od effettivamente celano, se pure — come talora anche succede — totalmente non mentiscano delle vere e proprie attualità morbose. Si intende che, come per ogni altra reazione biologica, così anche per quella crinoelettrica, soltanto le prove schiettamente positive assumono valore diagnostico, nulla di concreto, od anche solo di approssimativo potendo dedursi dalle incerte e tanto meno dalle negative. Premesso questo, meglio che una esposizione dettagliata delle anomalie cui può andar incontro l'ipersecrezione elettrica dianzi veduta, potrà giovare un cenno in merito all'utilità pratica dell'indagine rispettiva nella patologia delle secrezioni (v. Tav. IV).

A) *Nelle anomalie secretive per difetto*, l'elettrodiagnosi rende preziosi servizi, allorchè ridestando, o di molto e ripetutamente ravvivando, così la secrezione cloridopeptica dello stomaco, come il deflusso biliopancreatico nel duodeno, riesca a provare, da un lato, la relatività di una supposta achilia o di una comprovata acloridria (v. Tab. IV, caso I), dall'altro, la risolvibilità di un ostacolo in corrispondenza dell'ampolla di Vater. È noto invero, che molte apepsie ed acloridrie non sono che transitorie, apparenti o funzionali (Ramond, Petit, Carré, Timbal, Udaondo, Faber, Fricker) e che non poche occlusioni vateriane cedono in via spontanea o perchè debitamente medicate: lo stimolo elettrico non farebbe che favorire e sollecitare degli eventi, i quali di solito maturano a più lunga scadenza. Potrà servire quindi il metodo alla diagnosi differenziale fra queste adinamie secretorie semplici e quelle che si collegano alla presenza di un cronico catarro atrofizzante o di vere e proprie neoplasie (v. Tab. IV, caso II).

B) *Nelle anomalie secretorie per eccesso* e specie nell'ipercloridria, l'inda-

TABELLA IV. — *Sogget*

Numero d'ordine del caso	DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA	Tempo di evacuazione gastrica (cc)		Quantità (cc)		Densità		Acidità total	
		Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.
1	Ipotonia, Achilia	5	3,45	115	95	1009	1010	3,57	4,4
2	Carcinoma gastrico rimasto a lungo latente	4,30	4	80	65	1009	1009	0,29	1,1

TABELLA V. — *Sogget*

Numero d'ordine dei casi	DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA	Fase delle ricerche	Tempo di evacuazione gastrica (h)		Quantità (cc)		Densità		Acidità total	
			Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.
1	Catarro gastro-duodenale cronico con stenosi pilorica relativa.	A digiuno	—	—	30	10	—	—	2,55	1,1
		Prova definitiva	4	5	95	75	1009	1008	4,62	5,9
2	Gastroptosi, gastrectasia; piloroduodenite cronica; atonia gastrica.	A digiuno	—	—	30	40	—	—	2,54	2,0
		Prova definitiva	7,30	5,30	165	100	1010	1010	3,20	3,7
3	Ulcera duodenale, ipercinesi gastrica, gastrosuccorrea.	A digiuno	—	—	80	90	—	—	3,19	2,6
		Prova definitiva	4	3,15	120	95	1009	1008	8,84	10,5

TABELLA VI. — *Anomal*

Numero d'ordine del caso	DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA	Fase delle ricerche	Tempo di evacuazione gastrica (h)		Quantità (cc)		Densità		Acidità total	
			Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.
1	Ptosi, atonia ed acinesi gastrica.	A digiuno	—	—	90	75	1001	1002	0,96	1,3
		Prova definitiva	7	8	140	170	1010	1009	3,81	3,3
2	Gastrectasia, gastrosuccorrea, ipermotilità dolorosa.	A digiuno	—	—	90	120	1003	1004	3,49	2,6
		Prova definitiva	4	3	90	75	1008	1909	3,13	3,0

iposecretorì.

HCl totale		HCl libero		HCl combinato		Acidità da fermentazione		Pepsina		SIGNIFICATO DEL CASO
Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	
2,12	3,95	0,60	1,70	1,52	2,25	1,45	0,53	2,5	4	Iposecrezione cloridopeptica apparente.
0,18	0,92	0,14	0,87	0,04	0,05	0,11	0,18	0	0	Iposecrezione cloridopeptica reale.

ipersecretorì.

HCl totale		HCl libero		HCl combinato		Acidità da fermentazione		Pepsina		TIPO DELLA PROVA DEFINITIVA
Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	
2,19	—	1,82	1,27	0,36	—	0,36	—	—	—	Pasto semplice stimolazione unica
4,19	5,22	2,95	3,54	1,24	1,68	1,43	0,73	4	5	
2,18	1,92	1,82	1,65	0,36	0,27	0,36	0,09	1	0,5	Pasto composto: stimolazione unica.
2,96	3,42	0,73	1,75	2,23	1,67	0,24	0,36	2,5	3,5	
2,37	1,96	1,64	1.09	0,73	0,87	0,82	0,73	2	2	Pasto composto; stimolazione refratta.
8,47	10,00	3,55	4,89	4,92	5,11	0,37	0,51	4	4	

secretorie e secretivomotrici.

HCl combinato		HCl libero		HCl combinato		Acidità da fermentazione		Pepsina		SIGNIFICATO DEL CASO
Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	Sp.	E.	
0,88	0,95	0,34	0,36	0,56	0.58	0,46	0,51	1	1	Reazione crinoelettrica e cineelettrica invertita per pilorospasmo ed ipersecrezione idrica.
2,52	3,11	0,95	0,63	2,58	2,48	0,29	0,22	5	4	
3,25	2,18	2,61	1,82	0,64	0,36	0,24	0,51	2	1	Dissociazione dinamico-secretiva di origine elettrica: ipertonia con iposecrezione.
2,84	2,72	1,02	0,87	1,82	1,85	0,29	0,27	3,5	3	

gine crinoelettrica, oltre che di conferma nei casi dubbi, potrà prestarsi a definir meglio l'entità della forma, fissando il grado massimo effettivamente raggiungibile dal disturbo secretorio. Così nel caso secondo della tabella che segue (tab. V), la prova crinoelettrica è servita a svelare un'ipersecrezione cloridrica latente e nei casi primo e terzo invece, a valutare il grado massimo di un'ipercloridria ormai palese (v. Tab. V).

C) Ma si è nelle svariate contingenze di *pervertita secrezione cloridopeptica,* che il metodo, ad analoghi effetti di identificazione qualitativa e di precisione quantitativa, offre forse il migliore degli impieghi. Il tipo più semplice di queste alterazioni secretorie è dato dal protrarsi più o meno a lungo oltre il periodo digestivo della secrezione stessa, oppure dal suo svolgersi a stomaco perfettamente vuoto, avvenga questo, o in forma più o meno convenientemente acida ed enzimatica (gastrosuccorrea), oppure solamente in veste di un liquido pochissimo attivo, per quanto anche non di rado abbondante. In tali casi la ricerca potrà giovare, tanto se praticata in via classica, quanto se, con li stessi intenti e senza alcun intermediario di pasto di prova, venga eseguita sul liquido di elaborazione extraalimentare (crinodiagnosi gastrica a digiuno).

Un'altra ed importante deviazione dalla norma secretoria, è quella che dipende dal ristagno alimentare e dalla secrezione idrica endogastrica. Nel comune lavorìo digestivo ha luogo normalmente una secrezione acquosa per lo più relativamente scarsa e tale da non modificare che assai di poco la quantità e la concentrazione del pasto ingerito. In condizioni morbose di flogosi; di remora gastrica per atonia, gastroectasia, stenosi piloroduodenale; di ptosi ecc. l'acqua che si deversa nello stomaco per il ritardato o comunque scarso deflusso può crescere sensibilmente, ristagnarvi a lungo od anche seguitare a pervenirvi pure a digestione finita. Non sempre però il fenomeno nello istante in cui lo si ricerca tocca il suo massimo o raggiunge un grado bastevole per essere facilmente reperito. Ciò può ottenersi invece per via elettrica e con un duplice meccanismo: anzitutto, perchè la spontanea ipereliminazione idrica viene realmente e direttamente favorita da stimoli portati sulle pareti dei capillari e dalle reazioni vasomotorie immediate o riflesse che ne derivano; in secondo luogo, perchè, nelle suaccennate condizioni, l'atonia gastrica, almeno agli effetti elettrodinamici, è assoluta (vedi sopra), o tutto al più è tale, che della eccitazione elettrica meno risente la muscolatura parietale che non quella dello sfintere pilorico (v. Tab. VI, caso I).

Una anomalia infine, pure molto interessante e non infrequente, relativa meglio allo stomaco che non al duodeno e riguardante al contempo, così il dinamismo motore come quello secretivo, consiste in quella dissociazione intrinseca appunto di queste due attività funzionali, per cui, per esempio, si trovano a sussistere in uno stesso individuo un'ipersecrezione cloridica e peptica con una manifesta atonia ed astenia motrice, ovvero un'ipocloridria ed una apepsia con una eccessiva tonicità e motilità gastrica: fatto quest'ultimo, che talora può dipendere anche da un riflusso biliopancreatico, del resto facilmente dimostrabile, dal duodeno allo stomaco. Nel caso secondo della tabella VI la eccitazione elettrica ha determinato appunto un'evidente dissociazione crinodinamica, la quale si è svolta a beneficio della funzione cinetica e a detrimento invece di quella secretiva. Siccome l'indirizzo che ciascuna delle due funzioni

prende indipendentemente dall'altra non è sempre ben definito ed anzi facilmente si lascia soverchiare da anomalie secondarie, così l'eccitazione elettrica, stimolando oltre il consueto e non di rado pure sino al loro limite massimo, entrambe queste due medesime funzioni od anche una solamente, potrà evitare che, dissimulandosi a lungo, la loro reciproca ed erronea autonomia finisca per rendersi irrimediabile.

Questi i pregi diagnostici del metodo crinoelettrico, il quale assumerebbe poi una elettività certamente preziosa, se, come i primi miei tentativi sembrano lasciar sperare o per lo meno non escludere, esso dovesse prestarsi anche al cateterismo separatore delle vie biliopancreatiche.

***

Le suscettibilità elettroreattive dell'esofago, dello stomaco e del duodeno, oltre che nel campo diagnostico, rivestono particolare importanza anche in quello curativo, in quanto dimostrano l'efficacia da molti avversata della elettroterapia gastrica alla Einhorn. L'indicazione elettiva del metodo è sovratutto quella eccitomotrice: per certi riguardi anche la eccitosecretiva può essere però tenuta nella debita considerazione, non fosse altro, perchè, adoperando uno stimolo minimale, si agevola, lenta e progressiva, la ulteriore metamorfosi dei profermenti negli enzimi definitivi ed il loro deversarsi nello stomaco e nel duodeno, mediante la rottura di certi indugi di pura e semplice instabilità fisicochimica, i quali, per quanto sostanzialmente non sieno di soverchio valore, pure non poco disturbano la normale funzione digestiva.

L'elettroterapia gastrica diretta potrà avvantaggiarsi di molto, da opportune applicazioni diatermiche, oggi di per sè stesse riconosciute tanto utili (Lüdin, Sotzu, Santiago Carro) ed in tal modo dischiudere una via non priva di lusinghiere promesse ad un consimile trattamento del duodeno e forse anche del tratto di coledoco e di dutto pancratico che con esso confina. Oggidì certe sospensioni spastiche o flogistiche della permeabilità dei due condotti in corrispondenza della ampolla di Vater cominciano a giovarsi infatti di una medicazione locale con soluzione di solfato di magnesio al 25 %, fatta pervenire al duodeno in dose di 50-100 cc. mediante sonda di Einhorn (Meltzer, Lyon, Crohn e Reiss). Certa cosa si è, che, ad evitare sconfortanti risultati, converrà ridurre l'applicazione di questi sistemi fisici di cura, a quei casi, i quali, dal punto di vista crino- e radioelettrodiagnostico, vi si dimostrino particolarmente adatti.

BIBLIOGRAFIA.

Alvarez. J. of Am. med. Ass., 1919. — Brandt. Zeitschr. f. ausgew. Anat., 1920. — Bruns. D. A. f. Kl. M., 1919. — Carro. Arch. spagn. delle m. dell'app. dig., 1920. — Crohn, Reiss, Radin. J. of Am. med. Ass., 1921. — Crohn e Welensky. Arch. of i. Med., 1920. — Ducceschi. Arch. di Fisiol., 1920. — Einhorn. *The duod. tube and its possibilities,* un vol., 1921. — Faber. Arch. des malad. de l'app. dig., 1920. — Gasbarrini. Arch. di pat. e di clin. med., 1922. — Gircher. Schw. Arch. f. Neur. u. Psichiatr., 1919-1920. — Herschell, citato da Nogier. — Horner. Arch. des m. de l'app. dig., 1920. — Klee. D. A. f. kl. M., 1920. — Lebon e Tribout. Soc. rad. fr., 1921. — Le Noir e Delort. Soc. hôp., 1920. — Ludin, riferito in Rif. med., 1919. — Lyon. J. of Am. med. Ass., 1920. — Meltzer. J. of Am med. Ass., 1917. — Milhaud. Th. de Lyon, 1919-1920, n. 276. — Nogier. *Manuale di elettroterapia,* 1917. — Oefenschowski. D. M. W., 1889. — Pais. Radiologia medica, 1919. — Pal. W. kl. dokt., 1921. — Pirazzoli. Radiologia medica, 1921. — Ramond, Petit, Carré. Arch. des m. de l'app. dig., 1918. — Seidl. Arch. f. Verd. Krh., 1920. — Sgobbo, citato da Pais. — Sik e Kelling. D A. f. kl. M., 1907. — Sotzu. Rif. med., 1920. — Tezner e Turold. Zeitschr. f. die ges. exp. Med., 1921. — Timbal. Arch. des m. de l'app. dig., 1918. — Udaondo e Cuestas, riassunto in Arch. des m. de l'app. dig., 1917.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA.

W. SPIELMEYER *Histopathologie des Nervensystems*. Erster Band, Allgmeiner Jeil. Mit 316 Abbildungen. J. Springer, Berlin, 1922.

Questo libro dello Spielmeyer giunge veramente opportuno. L'autore lo ha a lungo meditato ed è dovuto esclusivamente agli eventi della guerra europea il ritardo della sua pubblicazione fino ad oggi.

Gran parte di quest'opera era già stata elaborata da tempo e non è da rammaricarsi se oggi solo essa vede la luce, perchè lo Spielmeyer, anche durante la guerra, ha continuato con grande alacrità il suo lavoro d'istopatologo, profittando del vasto materiale a lui fornito dalla Clinica di Monaco prima e più tardi dal *Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie*, nel quale Emilio Kraepelin aveva voluto far convergere l'attività di uomini di levatura intellettuale non comune, come Nissl, Brodmann, Spielmeyer, Plaut, Rüdin, ecc. Ma la schiera di tali ricercatori che la loro vita avevan dedicata alle indagini più fini sugli organi nervosi, si assottigliò ben presto, con la morte prematura di due dei maggiori: Nissl e Brodmann.

Ed è, perciò, che con fine sentimento di gratitudine il libro dello Spielmeyer è dedicato alla memoria di Franz Nissl. Esso è, in fondo, l'espressione tangibile di quanto noi oggi conosciamo nel campo dell'istopatologia del sistema nervoso frutto dell'indirizzo dato a questi studi, sopratutto dalla mente poderosa di Nissl, che rappresentò il caposcuola di una schiera valorosa di ricercatori, sparsi in tutto il mondo, e che si considerano un po' tutti figli spirituali di lui.

Lo Spielmeyer pubblica dunque, a mezzo dell'editore F. Springer di Berlino, la prima parte della sua opera, *la parte generale*.

Egli ha dato a ragione a quest'opera il titolo di «*Istopatologia del sistema nervoso*», poichè, in questa parte, si è prefisso il compito di descrivere i caratteri delle alterazioni dei singoli elementi del tessuto nervoso e i diversi reperti istopatologici, mentre nella parte speciale, esporrà il modo con il quale si combinano, nel complesso della singola malattia, i sintomi e le sindromi istopatologiche. In tale studio, esclusivamente istopatologico, egli fa completamente astrazione, per ragioni di opportunità, da ciò che viene comunemente denominato anatomia del decorso delle fibre od odologia.

Nel capitolo introduttivo lo Spielmeyer si indugia a porre in chiaro il compito dell'anatomia patologica in generale, in rapporto alla conoscenza esatta della malattie, soffermandosi, in modo particolare, su ciò che deve intendersi per anatomia patologica delle malattie mentali. L'anatomia patologica, ricorda con Weigert, è soltanto una piccola provincia nel grande regno della biologia. Lo scopo di essa è quello di studiare le alterazioni morfologiche; ma essa deve lavorare in stretto contatto con la clinica, perchè questi due rami della medicina possano, soltanto a questo modo, completarsi vicendevolmente. E, a giusta ragione, l'A. fa rilevare che, più ancora che la neuropatologia, in cui alterazioni diverse, con eguale localizzazione, possono determinare un quadro morboso simile, la psichiatria dimostra quanto siano poco sicuri i dati clinici per la classificazione e la separazione delle varie forme morbose.

Sempre a mo' di introduzione l'A. accenna succintamente ai grandi progressi della tecnica moderna nello studio istologico del sistema nervoso, rispetto ai tempi ormai sorpassati, in cui qualsiasi preparato veniva colorato col carminio, a mezzo del quale tuttavia i nostri vecchi erano in grado di riconoscere delle alterazioni che a noi, oggi, male avvezzi, certo sfuggirebbero; e mette in giusta luce il valore dei metodi di colorazione elettiva dei singoli elementi degli organi centrali. Tra questi metodi primeggiano, come è noto, quelli di Nissl, di Weigert per le guaine mieliniche, quello del Marchi, quello del Bielschowsky e di R. y. Cajal e quello

di Achucarro, per accennare soltanto ai processi di colorazione di più sicura riuscita e di più vasto rendimento .

Accenna alla manchevolezza, tuttora lamentata, della tecnica per ciò che riguarda lo studio delle più fini strutture nervose, come il *Graü* di Nissl, e alla necessità di ricorrere a vie indirette, come quella dell'esame dei prodotti di disfacimento (Alzheimer); i quali non ci permettono però, purtroppo, di caratterizzare il processo morboso, ma che vanno considerati soltanto come segni indiretti della distruzione del tessuto nervoso.

A questo nitido capitolo introduttivo, nel quale vien messa nei suoi veri termini la posizione attuale dell'istopatologia del sistema nervoso fa seguito la trattazione dei singoli argomenti.

Alcuni di questi sono esaurientemente e minutamente discussi; altri vengono esaminati in modo più sintetico.

Lo Spielmeyer decide opportunamente la trattazione della materia, in questo primo volume, in due parti, nella prima vengono descritte le *alterazioni patologiche dei singoli elementi costitutivi del sistema nervoso: cellule nervose, fibre nervose, nevroglia e tessuto mesodermico.* Descrive da prima, volta per volta, le particolarità morfologiche normali di questi elementi e quindi illustra con ammirevole chiarezza tutte le alterazioni patologiche descritte fino ad oggi, a carico dei medesimi. La seconda parte è dedicata alla esposizione dei complessi sintomatici anatomo-patologici.

Il capitolo più esteso di questa seconda parte è quello che si riferisce ai processi degenerativi; in esso vengono sottilmente analizzate le *modalità* e la *successione* dei *fatti degenerativi* e quindi le *modalità* e l'*estensione dell'effetto della degenerazione* e lo *stadio terminale*. Nella trattazione di questo importante argomento viene analizzato perciò diffusamente e con grande competenza il modo di comportarsi del *tessuto nervoso funzionante* e della *glia;* come pure vengono ampiamente riassunti i risultati delle ricerche sui prodotti di disfacimento, dando largo sviluppo alla descrizione delle modificazioni cui va incontro la glia, in quanto essa adempie al compito di raccogliere e di allontanare questi prodotti. Inoltre vien documentata l'attività e l'importanza dell'elemento nevroglico, nel processo di organizzazione e di sostituzione, come tessuto di sostegno, del tessuto nervoso andato in rovina.

Interessante è anche il capitolo, che tratta delle *alterazioni del sistema nervoso centrale in conseguenza dei disturbi circolatori* (necrosi, necrobiosi), nel quale vien dato anche ampio sviluppo alla parte riguardante i processi reattivi (vascolari, gliali, ecc.), che ad esse si accompagnano.

In un capitolo speciale vengono esposte le idee correnti sull'infiammazione in generale e, in modo speciale, sull'infiammazione del sistema nervoso. Questo è uno degli argomenti che più hanno occupato la mente dei patologi e sul quale un accordo completo non è stato ancora raggiunto, neppure dopo le recenti discussioni dell'Aschoff, del Lubarsch, dello Jores, e di altri. Ad ogni modo, per ciò che riguarda l'infiammazione degli organi nervosi, questa, secondo Spielmeyer, è caratterizzata, d'accordo con molti altri autori, da processi *essudativi infiltrativi* e *proliferativi*. Per la diagnosi istologica, la questione se la componente degenerativa e proliferativa sia da considerare come un fattore essenziale dell'infiammazione o solo come una manifestazione concomitante o secondaria, ha soltanto una importanza subordinata. Noi, in ogni caso, dobbiamo decidere se trattisi di una *infiammazione nel senso stretto della parola* ovvero di una *infiammazione sintomatica;* cioè, se, in quest'ultimo caso, il complesso infiammatorio sia soltanto *concomitante* o *secondario* ad un'alterazione o ad un processo completamente diverso.

Un ultimo capitolo del trattato viene dedicato alla questione della *rigenerazione nel sistema nervoso centrale*. Questa, che fu negata in passato, non viene ammessa neppure dai moderni patologici per ciò che riguarda le fibre nervose.

Per quanto concerne le cellule nervose si può affermare che esse, dopo la vita embrionale, non hanno nessuna capacità di divisione cellulare, se si fa eccezione per le cellule gangliari della retina.

Dal punto di vista pratico è quanto mai interessante lo studio della *rigenerazione dei nervi periferici*. Lo Spielmeyer, che ha potuto esaminare un abbondantissimo materiale di questo genere durante la guerra, non ha potuto mai osservare la guarigione rapida dei nervi recisi, come fu ammessa da alcuni osservatori. Ad ogni modo ha notato una grande differenza di decorso nei singoli casi e nei singoli nervi. L'A. accenna nella trattazione di questo argomento, senza addentrarvisi, alle due teorie che si contrastano il campo, cioè alla *teoria centrogenetica* e a quella della *genesi pluricellulare* del nervo. A lui interessa di illustrare i reperti istologici che si osservano nella rigenerazione più che il loro significato e vi riesce nel modo più completo.

Il libro, che esce con una magnifica veste tipografica, è corredato da una numerosissima serie di microfotografie e di disegni per la maggior parte a colori, che, per la loro precisione e la loro eleganza, riescono a facilitare notevolmente la comprensione dei complicati quadri isto-patologici del sistema nervoso, anche a chi non abbia una grande familiarità con questi studi. Segnacolo di quell'attività scientifica meravigliosa che, anche nell'avversa sorte, prepara la Germania a riprendere il suo predominio, questo volume viene a colmare una lacuna sentita già da tempo da coloro che si occupano di sì fatta disciplina, in quanto raccoglie in una mole relativamente breve, le cognizioni più recenti sulla istopatologia moderna del sistema nervoso. Il libro avrà perciò quella larga diffusione che merita.

G. MINGAZZINI.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

(48)

Anno XXIX Roma, 1° Novembre 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI STUDÎ SUPERIORI DI FIRENZE
CLINICA MEDICA GENERALE diretta dal prof. F. SCHUPFER.

Considerazioni cliniche ed anatomo patologiche sul Botulismo

S. PISANI, aiuto e docente.

La scoperta del *bacillus botulinus* fatta da Van Ermengen nel 1895 e gli studî sperimentali clinici ed anatomo-patologici fatti dal Van Ermengen stesso, dal Marinesco, da Kempner e Pollack, da Ossipoff e recentemente da Ray-Lyman Wilbure e William Ophuls, permettono di tracciare il quadro completo della intossicazione botulinica; data la rarità, per fortuna eccezionale, della forma morbosa, crediamo tuttavia interessante il riferirne tre casi capitati di recente alla nostra osservazione e di cui uno mortale, studiato anche dal punto di vista anatomo-patologico.

CASO I. — B. Alfonsa, di anni settanta, maestra, di Firenze.

Anamnesi remota.

Precedenti ereditari. — Il padre è morto a 87 anni per arterosclerosi; la madre è morta a 52 anni di carcinoma intestinale; una sorella è vivente e sana; un fratello morì a 66 anni per bronco-polmonite.

Precedenti personali. — Nata a termine e cresciuta bene, nell'infanzia non ha sofferto che dei comuni esantemi.

Menstruò a 13 anni e le menstruazioni furono regolari fino alla menopausa (50 anni).

A 25 anni si sposò. Ebbe tre gravidanze normali; due figli morirono nei due primi anni di vita, uno è vivo e sano. Il marito morì a 45 anni per tubercolosi polmonare.

La B. è sempre stata di temperamento nervoso ed ha avuto spesso crisi convulsive isteriche. Fra i 30 ed i 65 anni ha sofferto di calcolosi epatica.

È da escludere ogni abuso alcoolico e sembra che non abbia avuto malattie veneree.

Anamnesi prossima. — Otto giorni prima del suo ingresso in Clinica mangiò del salmone in scatola. La scatola era ben chiusa ed il pesce aveva un aspetto normale. Non ebbe disturbi.

Il giorno successivo (12 giugno) rimangiò detto salmone che aveva un odore piuttosto sgradevole, ma non risentì che un po' di nausea qualche ora dopo.

Il giorno 13 a mezzogiorno lo mangiò per una terza volta. Il pesce era di odore più cattivo e di colore nerastro.

Alle ore tredici, dopo epigastralgia e nausea ebbe abbondante vomito alimentare che si ripetè alle due di notte.

Al mattino del giorno 14 si purgò senza effetto, ma stette bene tutta la giornata. Di notte ebbe di nuovo qualche dolore addominale sicchè il 15 mattina si purgò nuovamente, ma anche questa volta senza effetto.

Durante la giornata divenne fioca e si accorse di orinare poco e con diffi-



Caso I. — B. Alfonsa.

coltà. Contemporaneamente avvertì una penosa secchezza alla fauci e si trovò nella impossibilità di deglutire i solidi, e mentre i liquidi scendevano quasi passivamente, provocando tosse e talvolta minaccia di soffocazione.

Il giorno 16 notò pesantezza alle palpebre, visione indistinta degli oggetti vicini e diplopia, mentre la voce già velata dal 15 aveva assunto un timbro nettamente nasale e la respirazione era diventata stridula e difficile.

In tali condizioni entra in Clinica.

Stato presente. — Donna di normale costituzione scheletrica, in discrete condizioni di nutrizione, con cute arida ed inelastica, pommelli e labbra cianotiche. È obbligata al decubito ortopnoico e respira stertorosamente, ma senza intervento dei muscoli ausiliarî. Il respiro è superficiale, a tipo addominale simmetrico e molto frequente (quarantaquattro). Il polso di frequenza anch'esso superiore alla norma (92) è ritmico ed uguale, ma vuoto.

La temperatura è normale.

Ciò che più colpisce all'esame generale, più che il decubito anormale e la anormale respirazione, è la fisionomia che appare torpida, inespressiva, sonnolenta, con lo sguardo fisso, le palpebre cascanti, le occhiaie livide e profonde.

Analizzando l'apparecchio visivo nei suoi dettagli, risulta che ambedue le

palpebre sono abbassate fin quasi a coprire i forami pupillari che appaiono abnormemente dilatati.

Invitando la paziente ad aprire gli occhi con sforzo, ella corruga la fronte e riesce in parte ad elevare le palpebre, ma è incapace di mantenerle alzate per più di qualche secondo. Più efficace e più pronto risulta il movimento di chiusura degli occhi ma anche questo atto richiede un evidente sforzo e traduce una manifesta esauribilità, insufficientemente mascherata dall'intervento attivo dei muscoli zigomatici. L'ammiccamento palpebrale è raro. Le pupille midriatiche sono lievemente anisocoriche, per un predominio di ampiezza di quella sinistra. La loro reflettività è completamente scomparsa sia alla luce che alla accomodazione.

Il *visus* è molto alterato nella visione degli oggetti vicini, non vi è diplopia, è invece spiccata e molesta la fotofobia. La statica e la dinamica dei bulbi oculari è alterata per uno strabismo interno da insufficenza dei retti esterni. Nello sguardo laterale, sia verso destra, che verso sinistra si apprezzano ampie scosse di nistagmo. Il fondo dell'occhio è normale.

La bocca è mantenuta semiaperta e l'ammalata non può serrare nè i denti nè le labbra. I movimenti di avanzamento e di lateralità della mandibola sono molto limitati.

La lingua è sporta con estrema difficoltà ed in modo incompleto; la punta urta contro l'arcata dentaria inferiore e l'ammalata compie un evidente sforzo per protenderla meglio, ma non vi riesce. Anche i movimenti di lateralità e di elevazione sono quasi scomparsi: la direzione è tuttavia esatta e non si osservano nè tremori di massa nè scosse fibrillari nè segni di atrofia. Marcatissimo è un particolare stato di secchezza dell'organo che appare arrossato ai bordi e ricoperto al centro da una spessa patina biancastra molto aderente. Colla palpazione si apprezza una anormale ruvidezza « *a lingua di bove* ».

La paziente si lamenta spesso per la sofferenza che le deriva da questa speciale aridità che è resa ancora più molesta per la compartecipazione alla identica alterazione di tutta la mucosa della bocca e del retrobocca, per i cui dettagli d'esame rimandiamo alle indagini speciali più oltre riferite. Qui ci basta di accennare che la paziente — la quale non dimostra vere turbe psichiche ma che tuttavia presenta un grave difetto di memoria, sicchè per avere dati anamnetici sicuri dobbiamo ricorrere ai suoi famigliari — risponde al nostro interrogatorio con voce lenta, quasi afona, a timbro nasale e che è conservata la sola deglutizione per le sostanze liquide le quali per altro scendono quasi passivamente, dando facile minaccia di soffocazione. Talvolta vi è rigurgito per il naso. Ascoltando lungo la colonna vertebrale mentre la paziente deglutisce dell'acqua si apprezza un gorgoglio aritmico ed ineguale che dura ancora parecchi secondi dopo che l'ammalata ha sospeso gli atti della deglutizione.

Nulla a carico dell'udito; l'odorato ed il gusto sono quasi scomparsi.

Invitando la paziente a sollevare la testa dai guanciali, essa non riesce a compiere il movimento; mettendola a sedere, la testa ricade facilmente in avanti o di lato senza che gli sternocleidomastoidei ed i trapezî intervengano per mantenere la testa in posizione normale.

La motività degli arti, il cui trofismo appare buono, è conservata: vi si rileva però una scarsa estrinsecazione di forza ed una profonda esauribilità. Non vi è tremore nè atassia.

La eccitabilità meccanica muscolare è molto spiccata ma non vi sono scosse fibrillari. I riflessi cutanei sono normali, quelli mucosi sono aboliti, quelli profondi tendinei e periostei sono molto affievoliti. Sono assenti i sintomi di Babinski, di Openheim, di Strümpell, di Kernig e di Lasègue.

La paziente non può reggersi in piedi nè camminare per la profonda debolezza delle gambe.

Apparato circolatorio. — Nessuna turba soggettiva, nessun disturbo di ritmo, nessuna alterazione dei diametri e dei toni cardiaci. Riflesso oculo-cardiaco assente.

Apparato respiratorio. — È già stato ricordato nell'esame generale che la paziente respira rumorosamente, con respirazione stridula a tipo stenotico laringeo, senza intervento dei muscoli ausiliari. È stato ricordato del pari che

la respirazione è superficiale e frequente, a tipo esclusivamente addominale, ed abbiamo già riferito che la paziente ha tosse frequente, ma che non riesce ad espettorare, sicchè il catarro provoca spesso senso di soffocazione.

Il torace presenta un aspetto enfisematoso e dà un suono leggermente esagerato in toto. Alla ascoltazione si apprezzano alcuni rantoli medî bronchiali sovrapposti ad un murmure vescicolare profondamente alterato dalla sovrapposizione del rantolo tracheale quasi permanente e per effetto della respirazione stridula stenotica.

Apparato digerente e grosse ghiandole addominali. — Oltre alla già riferita impossibilità di deglutire i solidi ed alla profonda alterazione della ingestione dei liquidi, si deve ricordare che l'addome è tumido e che la paziente ha una stitichezza molto ostinata. Lo stomaco è in limiti fisiologici; il fegato deborda due dita sulla linea mediana, affiora sotto l'arcata costale sulla emi-claveale, è duro ed indolente. È invece dolente il punto cistico.

La milza è in limiti normali.

Apparato uropoietico e genitale. — Nulla a carico degli organi genitali. La paziente urina poco e con estrema difficoltà, ma la vescica si vuota senza dover ricorrere al cateterismo. Le urine, in quantità di 500 cc. nelle 24 ore, sono torbide, ipercolorate, con tracce non dosabili di albumina. Il glucosio, l'acetone, il sangue ed i pigmenti biliari sono assenti; l'urubilina invece è abbondante; il dosaggio dell'urea da gr. 16,4 ‰; nel sedimento non si trovano che cellule di sfaldamento delle ultime vie ed urati amorfi.

Esami complementari:

Esame del sangue. — Emoglobina 75; Globuli rossi 4,200,000; Globuli bianchi 7,000; Rapporto 1 a 700; Valore globulare 0,8.

Formula leucocitaria. — Polinucleati neutrofili 70 %; Polinucleati eosinofili 0 %; Polinucleati basofili 0 %; Linfociti piccoli e medî 15 %; Linfociti leucocitoidi 5 %; Grandi mononucleati 6 %; Forme di passaggio 4 %.

Formola eritrocitaria: normale;

Esame batteriologico del sangue: negativo;

Reazione di Wassermann: negativa;

Pressione vasale: Mx = 95; Mn = 60 mm Hg. (metodo ascoltatorio);

Cutireazione: negativa;

Esame elettrico: negativo;

Reazione miastenica: positiva dopo cinque minuti primi;

Rachidocentesi: il liquido esce sotto pressione molto aumentata ma risulta perfettamente normale.

Esame rino-faringo-laringoscopico (1).

Rinoscopia. — Le fosse nasali nella metà anteriore sono coperte da croste di catarro secco; nelle regioni più profonde e nel naso-faringe la mucosa è pallida, secca, con accumuli di catarro bianco-giallastro aderente. I riflessi nasali sono aboliti.

Faringoscopia. — Tutta la mucosa è uniformemente secca, lucida come verniciata tanto che nei movimenti minimi si copre di numerosissime piccole pieghe. Il velopendolo è paretico in alto grado. Il riflesso faringeo è abolito.

Laringoscopia. — Mucosa cogli stessi caratteri descritti nella faringe. Nella respirazione le corde vocali, coperte di catarro aderente e con apertura notevolmente limitata nella parte intercartilaginea, lasciano una rima ancora più ristretta nella parte interligamentosa la quale nella espirazione si allarga sensibilmente di più che nella inspirazione. Le corde vocali giungono e rimangono pressochè a contatto nel loro estremo posteriore mentre formano una apertura elissoidale in corrispondenza dei loro ventri. La parte intercartilaginea di forma triangolare, rimane costantemente fissa.

Nella fonazione le corde si toccano nei loro estremi restringendo di ben poco la rima elissoidale descritta nella respirazione e così pure la parte intercartilaginea rimane beante.

(1) Gli esami rino-faringo-laringoscopici furono fatti dall'amico prof. Torrigiani, cui porgo vivissime grazie.

Riassumendo, quindi, la sintomatologia morbosa che presentava la nostra ammalata era costituita essenzialmente da:

a). Ptosi bilaterale delle palpebre, midriasi, rigidità delle pupille alla luce ed alla accomodazione, strabismo interno paralitico, fotofobia;

b). Faccia a «*maschera di Huctinkton*» con insufficenza degli orbicolari delle palpebre e delle labbra;

c). Paresi della mandibola;

d). Disturbi della deglutizione;

e). Disturbi della fonazione e della respirazione;

f). Paralisi dei muscoli del collo e sopratutto degli sternocleidomastoidei e dei trapezî;

g). Paresi della lingua;

h). Abolizione della normale secrezione salivare;

i). Anidrosi cutanea;

l). Paresi della vescica;

m). Stitichezza atonica;

n). Mio-astenia generale grave;

fenomenologia, come si vede, imponente e complessa la quale culminava in *profonda compromissione di quasi tutti i nervi cranici.*

Infatti:

la ptosi e la midriasi paralitica deponevano per una compromissione dell'*oculomotore comune* (III°);

l'*abducente* si dimostrava leso per lo stato paretico del retto esterno e conseguente strabismo interno (IV°);

il *trigemino* motorio traduceva la sua alterata funzione attraverso al difetto di motilità e di forza della mandibola (V°);

lo stato di amimia e la insufficienza degli orbicolari parlavano per una lesione del *facciale* (VII°);

una lesione del *glosso-faringeo* doveva evidentemente ammettersi per lo stato di disfagia (IX°);

così come la afonia, la paralisi delle corde vocali e le alterazioni del respiro facevano supporre una lesione del *vago* (X°); (1)

la paralisi degli sternocleidomastoidei e dei trapezî erano indizio di una lesione della branca esterna dello *spinale* (XI°);

e compromesso appariva infine l'*ipoglosso* dato lo stato paralitico della lingua (XII°).

Il substrato anatomopatologico della grave sintomatologia morbosa offerta dalla nostra ammalata doveva però essere più esteso ancora, e sconfinare dal territorio dei nervi cranici, e del bulbo, giacchè compartecipavano turbe a carico della secrezione sudorale, a carico della vescica ed a carico della motilità intestinale.

Infatti se potevamo fors'anco supporre che la stipsi per il suo carattere spiccatamente atonico rappresentasse un sintomo di simpaticotonia secondaria

(1) Il vago viene qui considerato dal punto di vista anatomico, comprendente cioè la branca interna dello spinale.

ad una deficienza vagotonica la quale ci poteva apparire tanto più verosimile essendo che il vago ci risultava già per altri segni compromesso, se cioè per l'interpretazione della stipsi si poteva ancora rimanere nel campo dei nervi cerebrali senza dover ricorrere ad una determinata localizzazione anatomo-patologica spinale, con altrettanta probabilità non potevamo escludere delle lesioni extra mesencefaliche per la interpretazione dei disturbi vescicali e della anidrosi.

Sappiamo in vero che pure essendo stato ammesso da molti che una lesione del bulbo possa determinare disturbi della urinazione anche a tipo paralitico, sta tuttavia di fatto che nei casi in cui la lesione interessa in modo speciale il detrusore, come nella nostra ammalata, la maggioranza degli autori propende piuttosto per la sede spinale; tanto è vero che nelle poliencefaliti inferiori i disturbi vescicali sono ben lungi dall'essere costanti.

Chè se d'altra parte le ghiandole sudoripare si comportano dal punto di vista farmaco-dinamico come degli organi ad innervazione vagale, (1) sì da farci pensare che la anidrosi osservata nella B. fosse da interpetrarsi anch'essa come un segno di vago-ipotonia, non bisogna tuttavia dimenticare che qualche autore (Schlesinger) ammette invece che la innervazione sudorale sia una funzione di tutto l'asse spinale con distribuzione cutanea metamerica indipendente dal vago, e che se altri (Lavrocki e Adamchievicz) sostiene un centro sudorale unico nel midollo allungato, ma a sè ed indipendente dal vago, d'altra parte molte osservazioni cliniche relative a turbe sudorali in casi di lesione cerebrale porterebbero piuttosto a supporre che la sudorazione possa essere più che altro funzione di centri prosencefalici.

Ond'è che, se pure l'alterata funzione intestinale ci poteva forse permettere di rimanere ancora nel campo del vago e se pure l'anidrosi e la paralisi del detrusore non ci autorizzavano ad escludere *tout court* la sede generica mesencefalica, tuttavia nella interpetrazione di sede anatomica di questi disturbi ultimi, sopratutto noi dovevamo mantenere una doverosa riserva.

Ciò non toglie ad ogni modo che il complesso dei sintomi capitali cui abbiamo più sopra accennato dovesse portarci ad ammettere che le lesioni fondamentali risiedessero nella protuberanza e nel bulbo essendo sopratutto le funzioni dei nervi che traggono origini da queste sedi, quelle che apparivano maggiormente lese nel caso nostro.

Quale doveva pertanto essere la *diagnosi* clinica da formulare sulla base di tale quadro sintomatologico?

Per verità dobbiamo qui dichiarare che il lavoro di discriminazione diagnostica è stato per noi molto arduo in primo tempo, inquantochè l'ammalata era in tali condizioni di gravità da rendere impossibile una indagine anamnestica esatta: chè fra l'altro la voce era quasi impercettibile e la parola fortemente

(1) Mentre infatti l'anatomia e la fisiologia porterebbero ad ammettere una innervazione simpatica delle ghiandole sudoripare, le ricerche farmaco-dinamiche porterebbero invece a supporre il contrario, poichè mentre l'adrenalina, che è lo stimolante elettivo del simpatico, non eccita affatto la secrezione del sudore, la pilocarpina che stimola elettivamente il sistema autonomo, stimola del pari le ghiandole sudoripare, le quali invece sono paralizzate dalla atropina, veleno paralizzante per elezione del sistema autonomo.

ostacolata dalla paresi linguale; sicchè nelle prime 24 ore noi rimanemmo assolutamente ignari del fatto che la B. aveva mangiato del salmone guasto, e dovemmo quindi procedere nella diagnosi differenziale senza conoscere un precedente che appena noto ci ha illuminato di luce nuova il quadro morboso alla cui diagnosi noi eravamo arrivati unicamente in via presuntiva.

Il modo di insorgenza e di sviluppo della sindrome morbosa ci permise ad ogni modo di eliminare con facilità e subito il sospetto di una forma cronica: prima fra tutte la *paralisi bulbare cronica,* la quale del resto assai male poteva conciliarsi con alcuni dei sintomi offerti dalla B., quali, ad es., l'interessamento del III° e del IV° paio, poichè è noto che nella paralisi labio-glosso-laringea, sia primitiva, sia concomitante alla sclerosi laterale amiotrofica, i sintomi oculari rappresentano una rarissima eccezione.

D'altra parte questi ultimi non potevano nemmeno giustificare la supposizione di una *oftalmoplegia esterna nucleare cronica* oltre che per il decorso, acuto nel caso nostro, anche perchè la o. e. n. c. non implica mai le lesioni pupillari e solo in via eccezionale offre la compartecipazione dei nervi bulbari.

Dovendo pertanto rimanere nel campo delle affezioni acute e non potendosi certo pensare nè ad una *poussée* di *miastenia gravis,* chè mai questa arriva a tanta complessità di sintomi e che risparmia sempre ad ogni modo l'innervazione dell'iride; nè ad una *meningite basilare,* perchè mancavano la febbre, la cefalea, la rigidità della nuca, le alterazioni a carico del liquido cerebro-spinale ecc., nè ad una *polinevrite,* non tanto per la mancanza di dolori spontanei o provocati, e di turbe della sensibilità superficiale e profonda, (che si sa essere spesse volte assenti), e nemmeno per la mancanza di atrofia e di reazione degenerativa, (chè lo stadio della malattia era ancora troppo recente per poter determinare simili alterazioni), quanto piuttosto per l'aggruppamento particolare delle turbe di moto, senza che per altro risultassero dati anamnestici da giustificare una simile supposizione diagnostica (solo la polinevrite difterica può dare, come nel caso nostro, una compromissione oculare interna ed esterna), per tutte queste ragioni, dicevo, la diagnosi differenziale veniva a circoscriversi fra:

la *poliencefalite acuta superiore* (oftalmoplegia nucleare acuta o poliencefalite emorragica di *Werniche*);

la *poliencefalite acuta inferiore* (o paralisi bulbare acuta di origine emorragica o trombotica o tosso-infettiva);

e la *poliencefalite acuta totale* (superiore ed inferiore).

La nostra ammalata aveva presentato sintomi di lesa funzione tanto a carico dei nervi oculari quanto a carico di quelli bulbari: era logico quindi che noi dovessimo propendere senz'altro per una forma di poliencefalite acuta totale, sebbene tanto la p. a. s. quanto la p. a. i. possano, secondo alcuni, mantenere la propria individualità clinica anche quando figurano sintomi a carico di nervi cranici che d'ordinario non vengono compromessi nella rispettiva forma.

La poliencefalite a. t. però nonchè rappresentare una malattia vera e propria, a sè, ad etiopalogia nota ed univoca e con lesioni anatomo-patologiche sempre identiche in tutti i casi, è invece una sindrome che pur presentando un

largo aggruppamento sintomatologico di lesa funzionalità mesencefalica che ne rappresenta la caratteristica essenziale e ne giustifica la individualità nosologica, riconosce moventi etiologici i più diversi e fornisce reperti anatomo-patologici che diversificano profondamente da caso a caso, in rapporto appunto alla moltiplicità della sua etiologia. Cosicchè pur essendo arrivati colla diagnosi differenziale ad affermare che la *nostra ammalata presentava una sindrome di poliencefalite acuta totale*, dovevamo ancora proseguire nella analisi discriminativa, onde arrivare possibilmente dalla diagnosi generica nosografica alla diagnosi specifica patogenetica.

La patologia medica ci insegna che nella etiologia della poliencefalite a. t. devono essere prese in considerazione:

a) le lesioni vasali (emorragia, emboli, trombosi);

b) le infezioni;

c) le intossicazioni;

d) i traumi.

Nel caso nostro la anamnesi e l'esame obbiettivo erano assolutamente negativi in riguardo a cause traumatiche e quindi una delle possibilità patogenetiche veniva senz'altro esclusa.

Escluso del pari poteva essere facilmente il fatto emorragico e quello embolico perchè la insorgenza della sindrome nostra per quanto acuta non era stata sufficientemente improvvisa e perchè si sa che gli emboli e le emorragie bulbari sogliono portare a morte in poche ore.

Contro la supposizione di una genesi trombotica — la quale invero poteva conciliarsi coll'andamento acuto ma non fulmineo del male — stava d'altra parte la mancanza di sintomi paralitici a carico degli arti, sintomi che non mancano mai quando il paziente sopravvive, giacchè in questi casi la trombosi interessa di preferenza *l'arteria cerebelli-inferiore*, e quindi sconcerta la funzione di vie motrici importantissime le quali potrebbero essere risparmiate soltanto allorquando l'arteria interessata è la vertebrale; senonchè allora la sopravvivenza è impossibile perchè essendo il territorio di quest'arteria essenzialmente bulbare, ogni occlusione che la interessi è causa immediata della morte.

Nel caso nostro potevamo ancora escludere con certezza tutte le cause tossiche che possono dare una sindrome identica a quella che presentava la nostra B. (atropina, gelsemina, hioscyamina, alcool metilico, ecc.), sia perchè la anamnesi era negativa al riguardo, sia perchè mancavano, per non citarne altri, i fenomeni cerebrali (delirii, allucinazioni, ecc.), che caratterizzano questi avvelenamenti. Quindi la sola possibilità che ci rimaneva da considerare era quella infettiva.

Le malattie infettive capaci di determinare il quadro della poliencefalite a. t. sono: la sifilide, l'influenza, la encefalite epidemica o letargica ed il botulismo (1).

(1) Classifico il botulismo fra le sindrome infettive perchè, comunque voglia intendersi il meccanismo patogenetico mediante il quale il *b. botulinicus* determina la sindrome clinica che gli è propria, è indubitato che la sindrome stessa scoppia soltanto quando il *b. botulinicus* è penetrato nell'organismo.

La sifilide (bulbare) si poteva escludere con ogni presunzione di essere nel vero, non solo e non tanto per la negatività dell'anamnesi e per il risultato negativo della reazione di Wassermann, quanto perchè si sa che nella fattispecie morbosa essa determina essenzialmente dei fatti arterici, i quali se di poco momento e circoscritti danno luogo ad una sintomatologia assai più mite di quella della B. e sopratutto meno tumultuosa, se gravi e diffusi si associano a fatti trombotici che clinicamente si traducono con quella sintomatologia che abbiamo visto più sopra non essere confrontabile col quadro offerto dalla nostra ammalata.

Il quadro morboso nostro si era iniziato quasi improvvisamente senza febbre e senza nessuna precedenza di sintomi che potessero far pensare all'influenza, perciò anche questo movente etiologico doveva essere escluso.

Non vi rimaneva quindi da considerare che la possibilità di una encefalite epidemica o di una infezione da carne guasta.

È noto che la encefalite epidemica deve essere considerata dal punto di vista anatomo-patologico e clinico essenzialmente come una mesencefalite, e che come tale è capace di dare dei sintomi sia a carico dei nervi protuberanziani che bulbari, quali appunto si riscontravano nella nostra ammalata. Ma a prescindere dal fatto che in Italia non si era ancora verificato alcun caso di encefalite epidemica (dopo quelli descritti nell'89 e 90 sotto la qualifica di *nona*) a parte il fatto che nella B. mai vi erano state turbe a carico del sonno, nè in più, nè in meno, ed anche non volendo dare un valore specifico differenziale alla mancanza di reazione febbrile, non potevamo accedere alla diagnosi di encefalite per un complesso di argomentazioni dirette, sufficienti e decisive:

La encefalite letargica infatti non dà mai turbe a carico della salivazione e della sudorazione quali noi osservammo nella nostra ammalata; essa può talvolta determinare anche una oftalmoplegia interna, ma il fatto è eccezionale e ad ogni modo non è mai nè completo nè persistente nè bilaterale; la encefalite letargica non dà mai turbe molto spiccate della deglutizione nè fatti paralitici della lingua e se interessa il vago la lesione si fissa più che altro sui rami cardiaci, rarissimamente sopra quelli laringei, sicchè nel quadro suo è eccezionale che venga fatta parola, ad esempio, di una paralisi delle corde vocali bilaterale e completa come nella B. La encefalite letargica non dà fra i suoi sintomi caratteristici la stitichezza ribelle atonica e tanto meno porta a fatti di precoce paralisi della vescica. Essa non modifica è vero, profondamente la costituzione del liquido cerebro-spinale, ma pur tuttavia ne esalta il potere riducente in modo quasi costante e ne aumenta non di rado il numero degli elementi morfologici fino ad aversi talvolta una leucocitosi locale anche spiccatissima. Nella nostra ammalata invece il solo dato positivo a carico del *liquor* era un modico aumento di pressione. Perciò, in base a tutte queste considerazioni e per altre ancora alle quali non accenniamo per brevità, la diagnosi di encefalite letargica doveva essere scartata.

Non rimaneva quindi in campo altra possibilità che quella di una intossicazione botulinica e tale è stata invero la diagnosi che noi formulammo anche prima di venire a conoscenza dei dati anamnestici perchè *la fenomenologia of-*

ferta dalla nostra paziente corrispondeva in tutto a quella delle intossicazioni da carne guasta.

Infatti se noi consultiamo un trattato di patologia al capitolo dedicato al botulismo, leggiamo che poche ore dopo aver mangiato della carne guasta insorgono sintomi gastro-intestinali lievi seguiti da fenomeni nervosi motorii e secretorii i quali consistono in midriasi fissa, diplopia, disfagia, afonia, turbe respiratorie, stipsi, disuria, e arresto della secrezione salivare e sudorifera; troviamo cioè la riproduzione fedele del quadro morboso offerto dalla B.

Essa presentava invero anche qualche disturbo che non viene ricordato negli ordinarii quadri del botulismo: quali la compromissione del VII° e dei rami esterni dell'XI° paio nonchè lo stato di profonda astenia degli arti sì da ricordare una sindrome tetra-paretica, ma ciò non contraddiceva alla nostra supposizione diagnostica sia perchè le osservazioni più recenti e più complete fatte durante il periodo della guerra, quando l'uso più frequente di carne conservata ha reso purtroppo più frequenti anche i casi di botulismo, parlano appunto di paralisi dei muscoli della faccia, del collo, e di una estrema debolezza degli arti, sia perchè al ragionamento clinico non stona affatto che in una malattia la quale ha la sua sede anatomo-patologica prevalente nel mesencefalo, ove si trovano agglomerati tutti i nuclei dei nervi cerebrali e dove le vie motorie degli arti convergono in uno spazio così limitato da risentirne un facile danno anche quando — per usare una frase di Nothnagel — « il focolaio ha le dimensioni di un cappello e non le interessa direttamente », si possa avere un corteo sintomatologico anche più imponente e più complesso di quello che viene osservato abitualmente.

Perciò noi concludemmo che la B. era affetta da grave intossicazione botulinica.

***

Tale essendo la diagnosi il giudizio prognostico doveva essere molto riservato e infatti tre giorni dopo il suo ingresso l'ammalata soccombeva.

La sintomatologia nervosa durante la breve degenza in Clinica non subì varianti notevoli salvo l'aggravamento progressivo che culminò in una afagia assoluta ed in una paralisi bronchiale completa con broncopolmonite *ab ingestis.*

La terapia fu solo sintomatica non avendo purtroppo a nostra disposizione il siero antitossico che pare abbia dato in Germania ed in America buoni risultati anche nell'uomo.

Alla *Necroscopia,* praticata 24 ore dopo la morte si riscontrarono i seguenti dati:

Conservazione del cadavere buona; rigidità cadaverica conservata; scheletro regolare, nutrizione discreta.

L'esame del sistema nervoso mostra:

Aumento del liquido cefalo-rachidiano che era perfettamente limpido; circonvoluzioni cerebrali alquanto assottigliate; spazii sotto aracnoidei notevolmente dilatati; iperemia notevole in tutta la massa nervosa.

Nel torace: Polmoni completamente liberi da aderenze, col lobo inferiore

quasi completamente impermeabile all'aria a destra, completamente a sinistra per fatti di broncopolmonite. Tanto a destra che a sinistra sulle superfici di sezione esistevano noduli di colorito giallognolo leggermente rilevati sulla superficie di taglio e succosi al raschiamento. Cuore di volume normale, miocardio facilmente lacerabile, valvole ed orifizii integri.

Nell'addome: fegato di volume normale, di colorito tendente al giallognolo, duro al taglio. Cistifellea ispessita con pochi calcoli molli amorfi. Pancreas normale. Milza piuttosto piccola, molle, flaccida e succosa. Reni piccoli con corticale assottigliata, rossastra, granulosa sulla superficie esterna per lievi aderenze della capsula connettivale. Capsule surenali normali. Esame del tubo digerente negativo per lo stomaco. Lieve arrossamento del primo tratto del duodeno e dell'ultimo tratto dell'ileo.

L'esame istopatologico ha fornito i seguenti risultati:

Reni. — Arterie ristrette per ispessimento iperplastico dell'intima, leggeri fatti di periarterite anche nelle glomerulari; vene dilatate; qualche corpuscolo malpigliano è in piena degenerazione fibro-jalina. Fatti degenerativi delle cellule epiteliari dei tubuli. Iperplasia connettivale negli spazî interlobulari e della capsula.

Fegato. — Glissoniana ispessita, aumento del connettivo interlobulare ed intralobulare senza però grave degenerazione delle travate cellulari. In qualche acino più piccolo dell'ordinario si nota una differenza sensibile di pigmentazione ed una modica dilatazione capillare fra la zona centro-acinosa e la periferica. Segni di modica degenerazione grassa.

Pancreas. — Leggero aumento del tessuto adiposo interlobulare.

Milza. — Modica sclerosi delle arterie intraspleniche, vene dilatate. Reticolo della polpa ispessito ma senza diminuzione di ampiezza dei seni venosi. Sclerosi leggera dei follicoli e dell'arteria centrale.

Polmoni. — Reperti banali di bronco-polmonite in polmoni con enfisema sostanziale cronico, di modica entità.

Muscoli (sternocleido-mastoideo). — Atrofia lieve con conservazione dei caratteri istologici proprî della fibra muscolare, cioè delle striature e dei nuclei del sarcolemma.

Miocardio. — Modica infiltrazione e degenerazione grassa, più evidente nel ventricolo destro.

Stomaco. — Nulla di importante.

Duodeno. — Piccole infiltrazioni emorragiche sottomucose.

Ileo (1° tratto). — Piccole infiltrazioni emorragiche, follicoli e placche del Peyer modicamente tumefatte.

Sistema nervoso. — Nessuna alterazione a carico dei *nervi* cranici (III - X - XII) e spinali (radiale, ischiatico popliteo esterno). Nulla a carico dei *gangli* spinali. Spiccato ingorgo vasale in tutto il *sistema nervoso centrale* con sicura accentuazione a livello della protuberanza, del bulbo e del midollo lombo-sacrale. Piccoli focolai trombotici profondi irregolarmente distribuiti, ma con predilezione evidente nel bulbo e nel ponte, in vicinanza dei nuclei, con concomitanti segni di lieve infiltrazione perivasale. Nessun fatto emorragico. Le *cellule ner-*

vose della corteccia cerebrale, del cervelletto e dei nuclei della base non dimostrano particolari alterazioni. A livello del ponte, del bulbo e del midollo sacrale si riscontrano invece fatti degenerativi rappresentati fondamentalmente da cronatolisi e da vacuolizzazione del protoplasma. La distribuzione loro è molto irregolare, ma si trae tuttavia l'impressione che le sedi di predilezione si trovino:

lungo l'acquedotto del Silvio, all'interno dei nuclei anteriori del III;

medialmente al nucleo del VII;

in prossimità della parte intermedia del nucleo ambiguo;

e, per ciò che riguarda il midollo, a livello del III e IV segmento sacrale con sicura tendenza ad invadere la zona di passaggio fra corno anteriore e corno posteriore.

I fatti degenerativi oltre ad interessare un numero molto limitato di cellule nervose sono ovunque di modica intensità, sicchè rarissime sono le cellule nervose con scomparsa totale delle granulazioni di Nissl e del nucleo, e pur figurando anche a carico dei nuclei propriamente detti e delle corna, riguardano assai più le cellule isolate che non gli aggruppamenti nucleari pontini, bulbari e midollari.

Nel ponte e nel bulbo, senza speciale predilezione di altezza ma con evidente predominio nella parte periferica, in alcune sezioni in modo simmetrico, in altre in maniera del tutto asimmetrica, ho trovato anche alcune zolle ovalari di grandezza varia fra i 5 ed i 10 micron, costituite da sostanza omogenea colorabile quasi elettivamente dall'azzurro di toluidina, senza evidenti rapporti nè coi fasci di fibre nè coi vasi e senza segno alcuno di fatti reattivi all'intorno. Tali zolle che non deformano i fasci prossimiori nè gli ammassi cellulari vicini, ricordano in modo molto suggestivo le « *zolle di disintegrazione a grappolo* » illustrate dal Buscaino e proprie, ma non specifiche, della demenza precoce.

Non particolari modificazioni della *nevroglia* nè processi sicuri di neuronofagia.

***

Appena raccolta la notizia che la B. aveva mangiato del salmone alterato, fu nostra premura quella di correre alla ricerca del materiale infetto, onde avere la conferma batteriologica della diagnosi clinica di botulismo, ma malauguratamente, del materiale non fu trovata traccia alcuna.

Però la ricerca, se da questo lato infruttuosa, ci dette tuttavia il modo di scoprire che fra i parenti della B. si erano verificati altri casi di intossicazione del tutto identica a quella offerta da lei: due suoi nipoti, padre e figlio, ai quali essa aveva offerto il resto del suo salmone, quando le era sembrato troppo cattivo e di odore sospetto.

Il dato epidemiologico veniva così a colmare una lacuna e ad avvalorare la nostra supposizione diagnostica anche senza la diretta conferma batteriologica.

Ecco la storia clinica degli altri due casi, per fortuna non gravi:

CASO II. — V. Edoardo, di anni 55, impiegato, di Firenze. Entra in Clinica il giorno 23 giugno 1919.

Anamnesi remota. Precedenti ereditari.

Nulla nel gentilizio. La moglie è sana ed ha partorito quattro volte sempre a termine. Dei 4 nati uno morì piccolo di polmonite, gli altri tre sono viventi e sani. (Il figlio maggiore Carlo, è ricoverato in Clinica per gli stessi disturbi del padre). Non ha commesso abusi speciali e nega ogni malattia venerea.

Anamnesi prossima. — A mezzogiorno del 13 c. m. mangiò un piatto del salmone avuto dalla B. Il pesce aveva un colorito scuro. L'odore era leggermente putrido; il sapore era piuttosto acre ma non eccessivamente disgustoso.

Alle ore 15 ebbe nausea, epigastralgia e vomito alimentare. Dopo il vomito cessò ogni sofferenza gastrica ed il paziente stette bene fino alle ore 2 dopo mezzanotte. Ebbe allora nuovamente vomito questa volta nerastro ed amarognolo.

Il giorno 14 si purgò ma senza effetto, tuttavia trascorse la giornata senza accusare disturbi speciali.

Il giorno 15 notò che la urinazione era difficile. Il giorno 16 la difficoltà nell'emettere le urine divenne sempre più forte e nello stesso tempo le urine diminuirono di quantità.

Contemporaneamente all'insorgenza dei disturbi della minzione era insorta anche una stitichezza marcata e ribelle anche a ripetuti lavaggi intestinali.

Il giorno 16 cominciò altresì abbagliamento di vista, specie nella visione vi-



Caso II. — V. Edoardo.

cina, modica fotofobia, diplopia nello sguardo laterale e rilevante difficoltà nel sollevamento delle palpebre, particolarmente di quella destra.

Pure il giorno 16 insorse marcata difficoltà nella ingestione dei cibi solidi, meno dei liquidi, attribuita dal paziente ad una forte aridità della bocca e del retrobocca.

Nei giorni successivi i disturbi suddetti andarono aumentando. Il giorno 20 la voce divenne fioca, stanca e con timbro nasale.

La notte tra il 21 e 22 il paziente cominciò ad avvertire una certa difficoltà nella respirazione, « come se il petto fosse schiacciato da un forte peso ». Da allora cominciò anche un modico cardiopalmo.

Dal giorno in cui è iniziato il quadro morboso al giorno in cui il malato entrò in Clinica ognuno dei sintomi sopra riferiti è andato intensificandosi. Malgrado ciò il paziente ha potuto attendere parzialmente alle proprie occupazioni sentendosi però profondamente stanco.

Non ha mai avuto cefalea, nè disturbi psichici e non ha mai avuto febbre. Nelle ultime notti è stato insonne.

Stato presente. Esame generale. — Uomo di costituzione scheletrica regolare ed in stato di nutrizione abbastanza buono. La cute è pallida ed arida con dermografismo spiccato e persistente. Il polso è regolare per ritmo e frequenza

ma è vuoto. Il respiro di frequenza aumentato è a tipo addominale. Temperatura: 36°.

Esami locali. Sistema nervoso. — Psiche lucida ma spiccata sonnolenza e torpore, memoria scarsa, non cefalea nè vertigini. La fisonomia è inespressiva, colle palpebre cascanti, le occhiaie profonde, lo sguardo incerto. Vi è uno stato di astenia generale marcatissima e di profonda esauriblità.

L'esame dei nervi cranici dà quanto segue:

Olfatto scarso bilateralmente.

Visus alterato per apprezzamento indistinto di tutti gli oggetti vicini e per diplopia nello sguardo laterale sia verso destra che verso sinistra. Le palpebre superiori sono ptosiche e paretiche; esse ricoprono quasi completamente i forami pupillari midriatici anisocorici e rigidi tanto alla luce che alla accomodazione. Vi è strabismo interno bilaterale simmetrico.

Nulla nel campo del trigemino.

Nulla nel campo del facciale ad eccezione di una evidente esauribilità di tutti i muscoli mimici.

Ipo-acusia modica bilaterale (che risale a qualche giorno fà).

Paresi nel velopendulo ed impossibilità della deglutizione dei solidi. I liquidi scendono molto difficilmente e quasi passivamente. La alterazione della deglutizione è riferita dal malato alla spiccata aridità della mucosa boccale e faringea e ad un marcato torpore della lingua che gli sembra incartapecorita. Obbiettivamente l'organo appare arrossato e disepitelizzato ai bordi con spessa patina al centro, con movimenti lenti e poco efficaci in ogni direzione ma sopratutto in quelli di elevazione.

Il gusto è scarso.

La parola è lenta e stanca, la voce ha un timbro nasale molto spiccato (vedi esame rino-laringoscopico).

La mobilità degli arti e del collo è conservata ma i movimenti sono fiacchi e tardi. La eccitabilità meccanica muscolare è aumentata, vi è invece iporiflessia generale, superficiale e profonda. Nessuna turbe nella sensibilità. Negativi i sintomi di Babinski, di Openheim e di Strümpell.

Il malato si regge in piedi anche da solo ma barcolla e minaccia di cadere ora da una parte o dall'altra. Invitato a camminare fa qualche passo appoggiandosi però a due infermieri. La direzione del cammino è normale.

Apparato respiratorio. — Il respiro a tipo addominale, è superficiale e piuttosto frequente (26). Vi è qualche colpo di tosse secca. L'esame obbiettivo metodico non dimostra che un lieve grado di enfisema con qualche rantolo basilare posteriore.

Apparato circolatorio. — Nessun dato obbiettivo abnorme all'infuori della debolezza di polso già ricordata.

Addome. Apparato digerente e grosse ghiandole annesse. — L'addome è leggermente meteorico ma indolente.

Abbiamo già accennato alla impossibilità che il paziente ha di nutrirsi con cibi solidi e alla difficoltà della ingestione dei liquidi. L'appetito sarebbe per altro ottimo. Persiste la stitichezza di alto grado ricordata nell'anamnesi.

Il fegato deborda di due dita ed è duro; la milza è in limiti normali.

Apparato uropoietico. — La urinazione è sempre molto difficile, non dolorosa. Le loggie renali sono indolenti anche alla palpazione profonda. Le urine scarse ed ipercolorate non contengono componenti patologici. L'urea è di grammi 15.60 ‰.

ESAMI SPECIALI:

Esame cromocitrometro del sangue. — Emoglobina 65; Globuli rossi 5 milioni; Globuli bianchi 4,100; Valore globulare 0.62.

Forma leucocitaria: normale (senza eosinofili).

Esame batteriologico del sangue: negativo.

Reazione di Wasserman: negativa.

Pressione vasale: Mx = 120; Mn = 60 (metodo ascoltatorio).

Esame oftalmoscopico: papille pallide nella metà temporale.

Esame elettrico: normale.

Reazione miastenica: positiva dopo sei minuti primi.

Esame rino-faringo-laringoscopico. — Soggettivamente impossibilità della deglutizione dei solidi, difficoltà per i liquidi, turba respiratoria nasale e laringea. Lieve disfonia. Senso di secchezza.

Rinoscopia. — Reperti identici al caso I.

Faringoscopia. — Tutta la mucosa presenta un aspetto come al caso I; il velopendolo si eleva e si tende con lentezza e solo in parte. Durante la stimolazione del riflesso faringeo che è attutito, l'infossamento che si forma nel punto di congiungimento dei due pilastri è più marcato a destra mentre il costrittore superiore compie limitati movimenti di costrizione e di innalzamento in ugual grado sui due lati.

Laringoscopia. — Mucosa come al caso N. 1. Nella respirazione le corde vocali ad apertura marcatamente limitata nella parte cartilaginea lasciano una rima ancora più ristretta nella parte interligamentosa, la quale nella inspirazione si restringe ancora più per il succhiamento verso il lume delle corde vocali flaccide.

Nella fonazione: i movimenti di adduzione si compiono completamente.

La sensibilità è notevolmente diminuita in modo uniforme.

Decorso. — Il malato rimase in Clinica per tre settimane poscia fu trasferito nel reparto ospitaliero del prof. Martiri, donde uscì dopo un mese, deperito ed astenico sempre, ma senza alcun sintomo di alterata funzione dei nervi cranici e col completo ripristino della funzione vescicale.

Nei primi giorni della sua degenza da noi i sintomi che abbiamo ricordato nell'esame obbiettivo andarono in parte intensificandosi. Quella che peggiorò fu sopratutto la urinazione tanto che si dovette ricorrere al cateterismo uretrale.

Dopo 10 giorni il paziente cominciò ad emettere qualche centimetro cubico di urina spontaneamente ed in quindicesima giornata il cateterismo si potè sospendere.

Col riprendere della normale urinazione diminuì anche la disfagia e si attenuarono progressivamente tutti gli altri sintomi morbosi ad eccezione della midriasi che persisteva anche dopo il trasferimento del malato in ospedale.

Il prof. Martiri ci ha riferito che i riflessi pupillari cominciarono soltanto pochi giorni prima del licenziamento. Durante tutto il periodo di degenza il malato non ebbe che due giorni di febbre coincidente con un leggero grado di cistite.

Anche in questo ammalato quindi la sindrome dell'avvelenamento botulinico, per quanto meno grave, si manifestò al completo e con note così classiche da rendere superflua ogni discussione diagnostica differenziale.

Caso III. — V. Carlo, di anni 20, di Firenze.

Entrò in Clinica il giorno 23 giugno 1919.

Anamnesi remota. — Precedenti ereditarii.

È figlio di V. Edoardo. La sua anamnesi remota è completamente negativa ad eccezione dei comuni esantemi infantili e di alcune turbe cardiache e respiratorie mal definite avute durante il servizio militare, e per le quali ebbe sei mesi di convalescenza.

Anamnesi prossima. — Il giorno 13 a mezzogiorno mangiò una porzione abbondante del salmone di cui alle storie precedenti. Non avvertì alcun disturbo per due giorni.

Il 15 mattina si purgò perchè alla notte aveva avuto qualche vago dolore

addominale riferito ad uno stato di stitichezza succeduto quasi improvvisamente — il giorno 14 — ad uno stato diarroico che risaliva ad alcuni giorni prima. Il purgante ebbe scarso effetto.

Durante la giornata insorse improvvisamente una spiccata difficoltà nella visione prossima; alla sera vi era diplopia nella visione laterale tanto a destra che a sinistra e il malato si accorse che non poteva aprire gli occhi come di consueto. A cena il malato notò inoltre che i cibi solidi scendevano molto difficilmente e che i liquidi passavano con grande pena e con minaccia di soffocazione. Contemporaneamente la voce era diventata nasale, fioca e stanca. I disturbi della deglutizione e le modificazioni della voce erano riferite dal paziente ad uno stato di profonda secchezza della bocca e della retrobocca e ad un certo torpore della lingua. Dal giorno 15 al giorno 21 la sintomatologia morbosa è rimasta pressochè invariata; l'alvo si è mantenuto stitico, ma non è comparsa alcuna difficoltà nella minzione; le urine erano diventate scarse ed ipercolorate.

Alla sera del giorno 21 è comparsa una improvvisa ed imponente difficoltà di respiro con afonia quasi completa. La respirazione a tiro stenotico fece sospettare al medico curante una forma difterica e fu praticata una iniezione di



Caso III. — V. Carlo.

siero. La mattina del 22 per quanto il respiro fosse migliorato fu interrogato uno specialista il quale escluse qualunque lesione crupale e trovò invece uno stato paretico del faringe e del laringe consigliando il ricovero del malato in Clinica.

Durante la degenza in casa il malato non ha mai avuto febbre nè cefalea nè turbe psichiche, ma soltanto modica insonnia.

Stato presente. Esame generale. — Giovanotto di costituzione scheletrica regolare, statura normale; stato di nutrizione piuttosto scadente, cute pallida, arida, inelastica, con dermografismo pronto, spiccato e persistente.

Il polso regolare per ritmo e frequenza è fiacco.

Il respiro a tipo addominale è al momento dell'esame raro (16) non rumoroso.

Il sistema ghiandolare linfatico presenta una micro-poliadenia.

La temperatura è normale.

Sistema nervoso. — Il paziente è perfettamente cosciente e risponde con esattezza e precisione. La voce è a timbro nasale e fioca, la parola è lenta ma non disartrica. La fisionomia è torpida, sonnolenta, quasi amimica; gli occhi sono semichiusi colle palpebre cascanti, lo sguardo è incerto, la bocca semiaperta, immobile. La ptosi palpebrale è di tale entità da coprire quasi completamente i forami pupillari, tantochè il paziente per rendere più chiara la vi-

sione è obbligato ad un movimento compensatorio di rotazione in basso dei globi oculari e di arrovesciamento del capo all'indietro.

Invitato ad aprire gli occhi col massimo sforzo egli solleva quasi completamente la palpebra destra, assai meno quella di sinistra; ambedue però dopo pochi secondi ricascano nella posizione di prima. La chiusura degli occhi è possibile e completa, ma se forzata non può essere mantenuta a lungo.

Nell'atto di riapertura si rileva uno spiccatissimo torpore delle palpebre superiori che sembrano accollate coi bordi a quelle inferiori. Le pupille sono fortemente midriatiche, uguali rigide, tanto allo stimolo accomodativo che alla luce. Il visus è alterato per diplopia di lateralità tanto a destra che a sinistra e per una difettosa visione di tutti gli oggetti vicini, nonchè per una spiccata fotofobia. Gli assi oculari dimostrano un certo grado di strabismo interno in rapporto ad una modica insufficienza dei due retti esterni. Nello sguardo laterale vi è nistagmo. I riflessi corneali e congiuntivali sono normali.

A carico degli altri sensi specifici è da notare una forte diminuzione dell'olfatto e del gusto.

La lingua è sporta diritta e risulta mobile quasi normalmente in direzione orizzontale, mentre i movimenti di elevazione e di abbassamento appaiono invece notevolmente ridotti. Non presenta tremore di massa nè scosse fibrillari; la sua mucosa è profondamente arida, i bordi sono arrossati. Arida appare altresì tutta la mucosa boccale e quella del retrobocca (vedi esami speciali); la deglutizione dei solidi è impossibile; i liquidi devono essere somministrati a gocce e il malato li lascia scorrere quasi passivamente verso l'esofago, con frequente minaccia di soffocazione. Lo stato di aridità della bocca riesce molto tormentoso al paziente.

Nulla di importante per il resto dell'esame obbiettivo del sistema nervoso all'infuori di una spiccata debolezza degli arti con ipereccitabilità meccanica muscolare ed iporiflessia tendinea e periostea.

Apparato respiratorio. — Abbiamo già ricordato i caratteri del respiro. L'esame metodico dell'apparato respiratorio non dimostra che un lieve grado di enfisema uniforme.

Apparato circolatorio — I caratteri del polso sono già stati descritti nell'esame generale. Per ciò che si riferisce al centro circolatorio non è da ricordarsi altro che un netto sdoppiamento del secondo tono su tutti i focolai ma sopratutto su quello dell'aorta.

Addome. Apparato digerente e grosse ghiandole annesse. — L'addome è piuttosto tumido ma ben trattabile; l'appetito è normale ma il paziente non può ingerire che poco liquido. L'alvo si mantiene ostinatamente stitico. Lo stomaco, il fegato e la milza sono nei limiti normali.

Apparato uropoietico. — A carico di questo apparato non c'è da ricordare che una scarsità delle urine (700-800 cc.) che non contengono elementi patologici. La minzione si effettua senza difficoltà e senza dolore.

ESAMI SPECIALI:

Esame cromo-citometrico del sangue. — Emoglobina 80; Globuli rossi 5 milioni 360,000; Globuli bianchi 3,400; Valore globulare 0.75.

Forma leucocitaria: normale (senza eosinofili).

Esame batteriologico del sangue: negativo.

Reazione di Wassermann: negativa.

Cutireazione: negativa.

Pressione vasale: Mx 85; Mx 55 (metodo ascoltatorio).

Esame elettrico: negativo.

Reazione miastenica: positiva dopo sei minuti primi.

Esame oftalmoscopico: normale o.o.

Esame rino-faringo-laringoscopico. — Soggettivamente: difficoltà della respirazione laringea; impossibilità assoluta della ingestione dei solidi e quasi assoluta dei liquidi; molesto senso di secchezza delle mucose; disfonia.

Rinoscopia: reperti identici al caso 2°.

Faringoscopia: reperti identici al caso 2°.

Laringoscopia: reperti identici al caso 2°.

tanto nella fonazione che nella respirazione. La sensibilità è anche qui attutita in modo uniforme.

Decorso. — Il decorso non registra alcuna particolare modificazione sintomatologica durante la prima settimana di degenza, finita la quale si iniziò un miglioramento progressivo di tutti i sintomi, tanto che dopo 12 giorni la deglutizione cominciava ad essere abbastanza facile anche per i solidi. In quindicesima giornata era quasi scomparsa la ptosi palpebrale e le pupille pur mantenendosi midriatiche cominciavano a rispondere agli stimoli luminosi ed accomodativi. In diciassettesima giornata la mobilità dei bulbi oculari era perfetta. Al ventesimo giorno di degenza il malato potè lasciare il letto in piena convalescenza e senza reliquati morbosi all'infuori di un lieve torpore delle pupille sempre piuttosto dilatate.

Anche nel V. Carlo adunque la sintomatologia deponeva in modo evidentissimo per l'intossicazione botulinica. Il quadro morboso per quanto anche qui imponente e complesso fu tuttavia meno preoccupante, tantochè già dopo un mese dall'insorgenza dei primi sintomi il malato poteva considerarsi perfettamente guarito.

***

Le tre osservazioni che abbiamo riferite nelle pagine precedenti si prestano ad alcune brevi considerazioni sia dal punto di vista profilattico che dal punto di vista clinico; la prima ci offre anche il modo di analizzare un po' da vicino l'anatomia patologica del botulismo e fare qualche riflessione d'ordine patogenetico.

Per ciò che si riferisce alla profilassi le nostre osservazioni ci insegnano naturalmente a diffidare dell'uso delle scatole di salmone e ci dimostrano che le modalità colle quali esse vengono preparate non sono sempre consone coi dettami dell'igiene e colle disposizioni di legge. E se si pensa che il b. botulinico viene ucciso da una temperatura di 70° in cinque minuti, mentre la legge dispone che per le scatole di carne conservata si deve procedere alla sterilizzazione del materiale tenendolo a 110° per cinque minuti e per tre giorni consecutivi, si comprende che gli avvelenamenti della fattispecie avvengono unicamente per incuria di chi è adibito alla preparazione del materiale medesimo. Per evitare i dannosi effetti di questa trascuratezza è quindi suggeribile che ognuno provveda ad una sterilizzazione supplementare per conto proprio.

Leggendo la storia dei nostri ammalati e più precisamente la parte anamnestica che riguarda il caso I, si potrebbe invero pensare a tutta prima che l'inquinamento anzichè risalire al momento della preparazione del pesce fosse piuttosto avvenuto per colpa della stessa ammalata, inquantochè essa mangiò il salmone in più giorni lasciando la scatola aperta.

Orbene se è innegabile che una tale trascuratezza possa aver favorito qualche fatto di putrefazione della carne, si può tuttavia escludere che questa abbia determinato l'inquinamento botulinico. Si sa infatti che il *b. botulinicus* è un anaerobio obbligato e quindi la esposizione all'aria avrebbe piuttosto dovuto ostacolare anzichè favorire lo sviluppo del germe; è anzi dimostrato che all'inizio dei progressi putrefattivi il *b. botulinicus* muore ed i suoi prodotti tossici vengono distrutti.

Nè è d'altra parte da sospettare che l'avvelenamento presentato dalla B. e dai suoi nipoti possa essere stato un semplice avvelenamento dai proteoba-

cilli della putrefazione perchè è noto che le intossicazioni da carne putrefatta si manifestano con una gastro-enterite acuta e senza alcun sintomo specifico a carico del sistema nervoso: con un quadro clinico quindi opposto a quello che hanno presentato i nostri malati.

L'insorgenza della fenomenologia morbosa è stata in essi quale si verifica nella maggioranza dei casi fin qui descritti: sintomi precoci ma lievi a carico dell'apparato digerente, sintomi tardivi ma imponenti a carico del sistema nervoso, senza che si possa affermare un rapporto diretto fra quantità di salmone mangiato e rapidità ed intensità del quadro morboso, anche questo in accordo colle osservazioni degli autori che ci hanno preceduto. Il *Fischer*, ad es. nel descrivere un'epidemia di botulismo avvenuta a *Darmstadt* racconta che una delle ammalate in cui la sintomatologia fu precocissima e mortale, aveva mangiato due sole forchettate di cibo infetto, mentre altri commensali avevano avuto sintomi tardivi e lievi di avvelenamento pur avendone mangiato una porzione abbondantissima, prelevata dal medesimo recipiente.

I primi a comparire fra i *sintomi* nervosi sono stati quelli a carico *dell'intestino* (stipsi ostinata atonica) caratteristici sopratutto nel caso III in cui la stitichezza era venuta ad interrompere improvvisamente uno stato diarroico che durava già da parecchi giorni.

Precoci in tutti furono i *sintomi oculari* (ptosi, midriasi paralitica, strabismo, fotofobia, diplopia) che vengono registrati nella maggioranza dei casi; ma nessuno presentò la iperemia congiuntivale e la soppressione della secrezione lacrimale, date come caratteristiche dal *Schumacher*, il quale cita il caso di una donna che non fu capace di piangere nemmeno quando le fu data notizia della morte dello sposo.

Imponente in ognuno è stata la *sintomatologia disfagica*, a proposito della quale dobbiamo ricordare che tutti i nostri ammalati insistevano nel riferire tale disturbo alla aridità delle mucose avvalorando in qualche modo l'interpretazione che della disfagia hanno dato i primi osservatori del quadro botulinico. Basta però pensare ai reperti faringoscopici ed allo stato di paresi della lingua per comprendere come tale interpetrazione non sia in tutto verosimile: Non che la soppressione della secrezione salivare e del muco non possa in questi casi aver contribuito a rendere la deglutizione più difficile — e lo prova il fatto che la somministrazione metodica di pilocarpina che il mio Maestro volle sperimentare nei nostri due ultimi casi riuscì a migliorare la deglutizione avendo appunto diminuito lo stato di secchezza della bocca e del faringe ma io credo che nella discriminazione valutativa, non si possa andare più in là dal considerare tale secchezza come fattore contingente, non come elemento di per sè determinante della disfagia.

In ciascuno dei nostri ammalati fu caratteristica la *anidrosi* e la *diminuzione del quantitativo delle urine*. Non intendo di ritornare qui sulla questione della patogenesi della alterata secrezione del sudore cui già accennammo nelle pagine precedenti; quanto alla oliguria è da ritenere secondo me come fattore efficente la scarsità del liquido che i malati potevano ingerire e lo prova il fatto che non appena furono applicate abbondanti rettoclisi la quantità di urine divenne pressochè normale.

Il caso III°, a differenza dei primi due, non presentò in tutto il decorso della malattia alcuna *difficoltà nella emissione delle urine*. Questo fatto in verità ci sorprese perchè in tutte le storie cliniche che abbiamo potuto consultare abbiamo trovato la disuria fra i sintomi più precoci, più gravi e più ribelli e l'abbiamo vista, riportata dalla grande maggioranza degli autori come l'indice più chiaro della compartecipazione spinale al quadro clinico ed anatomo-patologico del botulismo. E del resto tanto nel caso I° quanto nel caso II°, la disuria fu riscontrata anche da noi nel V. Edoardo, anzi si è dovuto ricorrere al cateterismo uretrale per parecchie settimane.

Se però l'assenza di ogni disturbo nella urinazione poteva sorprenderci in un caso nel quale — come appunto nel caso III° — la sintomatologia dell'avvelenamento era per il resto al completo, la cosa tuttavia non poteva apparirsi come inverosimile, poichè qualunque sia il meccanismo anatomo-patologico cui si vuol riferire la sindrome nervosa botulinica, era facilmente concepibile che il risentimento distrettuale di fronte alla causa tossica potesse variare da caso a caso, non tanto per l'entità della causa tossica medesima — chè abbiamo visto avere una importanza negativa nel caso specifico del botulismo — quanto per una maggiore o minore ricettività dell'individuo e dei suoi singoli apparati. La clinica ci offre ogni giorno esempi del genere, e del resto anche senza uscire dal campo di queste nostre osservazioni, noi abbiamo appunto visto che lo stesso salmone ha dato una fenomenologia, bensì dello stesso tipo in tutti i tre malati, ma assai diversa come gravità e come complessità da caso a caso: sicchè ad es. nella B. soltanto si aveva oltre alla compromissione di quei nervi cerebrali che erano lesi negli altri due ammalati, anche la paralisi completa dello spinale ed una paresi molto accentuata del 5° motorio e di alcuni rami del faciale.

Verrebbe fatto di pensare a questo proposito che nel determinismo della gravità della sintomatologia morbosa possa avere una certa importanza l'età del soggetto, giacchè noi abbiamo viso che il quadro fu gravissimo nella donna già vecchia, meno grave nell'uomo e meno grave ancora nel giovanotto, tuttavia debbo dire che lo studio della casistica riferita dagli altri autori pur non contraddicendo ad una siffatta supposizione, lascia tuttavia molto incerti al riguardo.

Il caso III ha offerto ancora come sintomo particolare la imponenza delle *turbe* iniziali *della respirazione* e la storia ci dice infatti che il medico chiamato d'urgenza ha creduto trattarsi di difterite. La difficoltà del respiro dopo alcune ore è andata attenuandosi senza però scomparire ed uno specialista chiamato il giorno dopo trovò una paresi laringea di grado piuttosto lieve. Anche nei giorni successivi la respirazione si è mantenuta difettosa ma non si è più ripetuto — malgrado il persistere dello stato paretico della laringe — il quadro stenotico eccezionale del primo giorno di malattia. Ora, che i disturbi respiratorî possano assumere nel botulismo un aspetto così allarmante da far nascere il sospetto di una difterite non è cosa che ci deve sorprendere sapendosi che anche altri autori (*Mesnil, Nieder, e Josenhans*) hanno osservato l'identico fatto; quella che è stata speciosa nel caso nostro fu non tanto la gravità quanto la fugacità in cui tali disturbi mantennero un carattere di particolare gravezza.

Volendo pertanto cercare di spiegarci il meccanismo patogenico della episodica imponenza dei disturbi respiratorî iniziali, in contrasto colla mitezza della sintomatologia respiratoria successiva, e non potendo naturalmente riferire il fatto iniziale ad alterazioni anatomiche che avrebbero avuto la peculiare e poco verosimile (nella fattispecie morbosa) caratteristica di una pronta regressione, noi saremmo piuttosto indotti a considerarlo come una crisi di *defaillance* dei laringei, di natura prevalentemente funzionale. Noi saremmo cioè indotti a pensare che l'accesso di soffocazione col quale sono esorditi i disturbi respiratorî in questo caso sia stato l'esponente della inibizione acuta ed in gran parte transitoria delle cellule nucleari del vago-spinale al primo fissarsi della tossina botulinica a loro livello, essendovi forse quale particolare condizione predisponente, lo stato di ipotonia vagale del malato, come sembrerebbe risultare dal fatto che egli ha risposto in modo piuttosto tardivo alle iniezioni di pilocarpina.

In tutti e tre i nostri ammalati, conformemente a quanto affermano le osservazioni più complete e più recenti sulla intossicazione botulinica, abbiamo riscontrato una rilevante *diminuzione di forza* a carico degli arti fino ad aversi in qualcuno uno stato quasi tetraplegico.

Concomitava una spiccatissima *esauribilità muscolare* anche nei muscoli che rispondevano più prontamente agli stimoli motorii e noi abbiamo potuto obbiettivare in modo molto dimostrativo questo fatto applicando la prova della *reazione miastenica*. Questa è risultata positiva non solo nel caso della B., gravissima, ma anche negli altri due casi assai più miti, specie dal punto di vista della funzionalità degli arti.

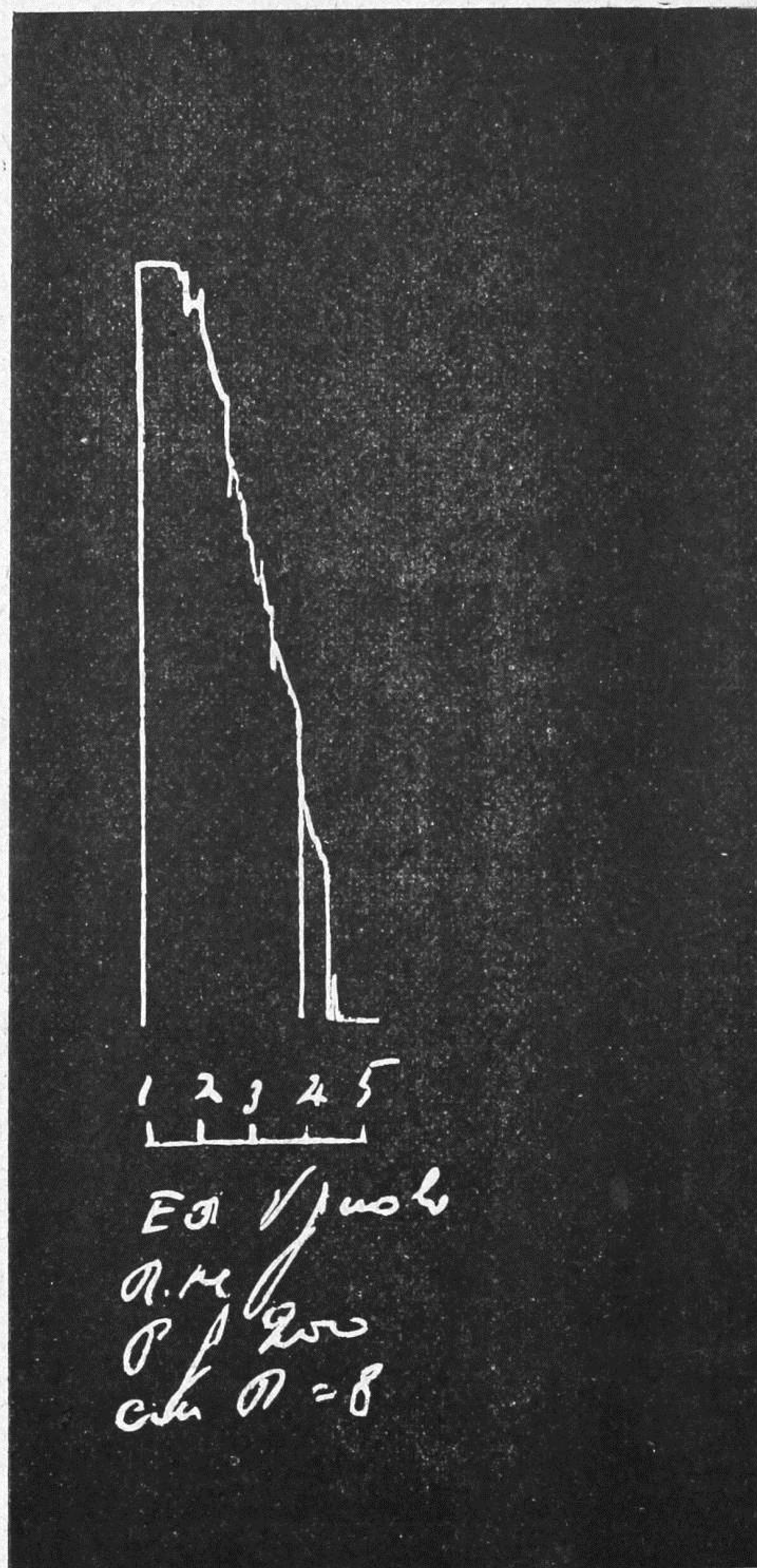
Riportiamo il diagramma del caso III° dal quale appare infatti che il flessore comune delle dita, preso come muscolo più adatto alla ricerca, già dopo cinque minuti non era più eccitabile collo stimolo faradico che in un individuo di controllo manteneva la contrazione anche dopo 15 minuti.

Nessuno dei nostri ammalati presentò segni evidenti di *atrofia* muscolare e mancò pure ogni accenno a contrazioni fibrillari così come nessun muscolo di quelli paretici e neppure la lingua diede la reazione degenerativa.

L'assenza di reazione degenerativa, di contrazioni fibrillari e di atrofia in una sindrome morbosa paralitica nella quale si ammette dalla maggioranza degli studiosi che la lesione anatomica sia nei nuclei motori, è in verità un fatto che per quanto affermato da tutti, non riesce tuttavia di facile interpretazione. Forse una ipotesi verosimile è che nella alterata funzione dei muscoli paralitici anzichè aversi l'esponente esclusivo ed esatto dei fatti distruttivi — o comunque profondamente lesivi — dei centri nervosi, giochi anche lo stato di semplice inibizione funzionale di una parte delle cellule costituenti i centri medesimi, e che si debba precisamente alla integrità anatomica di queste cellule nucleari la mancata o scarsissima atrofia, l'assenza di modificazioni grossolane nelle reazioni elettriche nonchè la mancanza di contrazioni fibrillari spontanee o provocate.

Nel caso specifico della paralisi degli sternocleido-mastoidei e dei trapezî verificatasi nel caso I° si poteva forse pensare anche che la mancanza di atrofia

e di R. D. tenesse alla persistenza della normale funzione trofica esercitata sopra questi muscoli dalle cellule d'origine dei rami del plesso cervicale che si sa concorrere in larga misura alla innervazione dei muscoli medesimi.



Elettro-miogramma del Caso II

Comunque è bene tener presente l'assioma clinico che in tema di lesioni nervose il raffronto fra paralisi e atrofia e sopratutto fra paralisi e R. D. non è nè fisso, nè costante, nè sempre esattamente proporzionale (Erb).

*
* *

Le *alterazioni anatomo-patologiche* che noi abbiamo constatato nel nostro caso meritano di essere considerate da un duplice punto di vista: in rapporto cioè con le alterazioni trovate dagli altri AA. ed in rapporto coi sintomi clinici constatati in vita, nella nostra inferma.

Per fare un raffronto esatto fra i reperti anatomo-patologici nostri e quelli altrui bisognerebbe anzitutto esporre in ogni loro dettaglio tutte le lesioni che sono state affermate in materia dai varii studiosi che ci hanno preceduto, ma questo ci porterebbe troppo oltre, non tanto perchè il materiale di studio sia molto vasto — chè anzi, e giustamente, *Wilbus* e *Ophüls* si meravigliano che così pochi sieno gli esami anatomo-patologici completi fatti sull'uomo in confronto con le numerosissime ricerche sperimentali fatte sugli animali — e nemmeno perchè la disparità di vedute è così profonda che per fare una esposizione completa dovrei scendere a dettagli troppo minuziosi e spesso insignificanti, ma sopratutto perchè molte delle esposizioni anatomo-patologiche sono più che delle descrizioni obbiettive e precise di reperti anatomici sicuramente constatati, delle semplici impressioni tratte da un materiale studiato talvolta in modo molto superficiale. Ond'è che io mi limiterò a citare per sommi capi i resultati degli AA. che hanno condotte le ricerche con la maggiore diligenza ed i cui reperti valgono a timbrare nel modo più significativo le maggiori divergenze di vedute sull'argomento.

Prescindendo dai resultati relativi ai varî apparati organici non nervosi, inquantochè a loro riguardo l'accordo è pressochè unanime nel riconoscere l'assenza di ogni alterazione di sicura importanza e, quanto meno, caratteristica per il botulismo, — dovendo forse soltanto essere elevata eccezione per un certo stato di stasi venosa viscerale diffusa con o senza emorragie nello stomaco e nel primo tratto del tenue, — prescindendo da quanto sopra, dicevo, e fermandomi a considerare soltanto il sistema nervoso perchè è quello che più ci interessa, ecco quanto noi troviamo espresso e sostenuto con uguale convincimento di essere nel vero:

Paulus afferma, di aver trovato cromatolisi, distruzione dei corpuscoli di Nissl e vacuolizzazione del protoplasma in tutte le cellule dei nuclei bulbari:

Burger invece ha trovato distruzione o disintegrazione pulverulenta dei granuli e posizione eccentrica del nucleo nel solo oculo-motore ed in un unico caso;

Nei casi di *Fischer* non è stata riscontrata nè alterazione dei granuli nè modificazione di posizone del nucleo;

Dickson da parte sua afferma come patognomonica la degenerazione grassa dell'endotelio vasale in tutta la sostanza nervosa centrale, con conseguenti fatti trombotici;

Wilbus e *Ophüls* sono in fondo della stessa opinione, stante che secondo loro i fatti trombotici rappresentano il solo reperto positivo sicuramente affermabile «a dispetto dei fatti tutti negativi a carico delle cellule nervose», avvalorando le loro affermazioni con numerosi *clichés* dai quali appare indubbia

una trombosi della vertebrale e di vasi minori, sia della pia che di quelli prossimiori ai nuclei del ponte e del bulbo; quivi concomitando piccole emorragie perivasali.

Come si vede i pareri sono adunque molto disparati e tali da lasciare nella più grave perplessità chi volesse trarre dai medesimi elementi sufficienti per una esatta interpretazione, su base anatomica, della fenomenologia morbosa.

Cosa dicono pertanto i preparati nostri?

Per ciò che si riferisce ai varii visceri toracici ed addominali, a parte lesioni banali che non appaiono aver alcun rapporto col botulismo ma che tengono piuttosto alla età inoltrata della paziente, essi dimostrano scarsi fatti degenerativi a carico del fegato, piccoli fatti emorragici sotto una mucosa non perfettamente normale dello stomaco e di alcuni tratti del digiuno, e segni manifesti di ectasia venosa generale; fatti vascolari tutti che sono certamente in diretta dipendenza della intossicazione botulinica, e questo in perfetto accordo con quello che fu trovato da quasi tutti gli altri AA. Anche riguardo al sistema nervoso centrale, — completamente negativo essendo risultato l'esame del sistema nervoso periferico, ganglî compresi — le lesioni anatomo-patologiche da noi riscontrate, non si scostano, in linea di massima, da quelle già descritte da alcuni almeno degli studiosi che ci hanno preceduto, ma colla differenza che invece di essere univoche, invece cioè di interessare soltanto gli elementi cellulari, con prevalenza al bulbo, — come sostengono taluni — o di essere localizzate esclusivamente nei vasi — come vorrebbero altri — noi le abbiamo trovate tanto nelle une quanto negli altri: abbiamo cioè riscontrato fatti di trombosi dei piccoli vasi bulbari, emorragie perivasali e sopratutto fatti degenerativi a carico dei nuclei di quasi tutti i nervi cranici, nonchè di alcuni aggruppamenti cellulari del midollo spinale.

Vero è che noi abbiamo riscontrate anche «*zolle di omogenizzazione*» peculiari nel ponte e nel bulbo, e così palesi ed estese da poter forse far nascere il sospetto che il fondamento anatomo-patologico del botulismo dovesse appunto essere rappresentato sopratutto da siffatta attitudine a degenerare del tessuto nervoso, ma malgrado la suggestività di tale reperto e malgrado 'l parere opposto dello stesso *Buscaino* che ebbe ad esaminare qualcuno dei miei preparati colle sue «zolle», io non mi sento per ora autorizzato a sottolineare troppo il valore di tale reperto, perchè a giudizio di autorevolissimi studiosi nostri e stranieri la degenerazione del tipo Buscaino esige ancora una grande riserva interpretativa.

Sicchè volendo mantenerci sul terreno dei dati di fatto più certi, noi dovremmo concludere che le nostre ricerche anatomiche convalidano l'affermazione di coloro che sostengono essere il quadro clinico del botulismo essenzialmente subordinato ad un quadro anatomo-patologico con prevalente sede nucleare mesencefalica e mielencefalica e con le impronte degenerative ordinarie, cui si associano fatti di alterata vascolarizzazione quivi pure predominanti.

È tuttavia ragione di grande sorpresa il fatto che studiosi parimenti competenti nelle indagini anatomiche siano in tanto disaccordo sopra la questione della anatomia patologica del botulismo, fino ad aversi delle opinioni addirit-

tura e diametralmente opposte, fino ad aversi anzi come già dicemmo, chi tutto afferma e chi tutto nega.

A mio parere la ragione deve stare tuttavia dalla parte di chi ha veduto le lesioni a tipo degenerativo degli elementi nervosi cellulari, perchè non può non avere un grande valore analogico il fatto che tutti gli AA. che hanno studiato il botulismo dal punto di vista sperimentale siano perfettamente d'accordo nell'affermare la esistenza di lesioni specifiche nelle cellule gangliari del ponte e del bulbo, istologicamente traducentisi sotto forma di profonde alterazioni delle granulazioni di Nissl e talvolta del nucleo stesso (Römer e Stein, von Ermengen, Kenpner e Pollak) concomitando o meno fatti di neuronofagia (Marinesco); e credo che abbiano ragione ancora quelli che parlano di trombosi capillari, perchè ne troviamo la più specifica conferma nelle risultanze sperimentali di Ossipof il quale accanto a lesioni degenerative del tipo surricordato trovò appunto fatti di trombosi dei vasi mesencefalici nelle scimmie che avevano presentato in vita manifestazioni di intossicazione botulinica perfettamente raffrontabili a quelle che si riscontrano nell'uomo, ma, a parte questo, come possiamo tuttavia renderci conto delle profonde divergenze di vedute di coloro che hanno studiato il materiale umano?

È difficile molto, direi quasi presuntuoso, il pretendere di rispondere ad una simile domanda, ma io credo di non essere molto lontano dal vero pensando che tanta differenza di reperti sia essenzialmente da ascriversi alla diversità del materiale umano studiato.

Se analizziamo infatti le memorie dei varî autori, risulta abbastanza chiaro che le lesioni furono particolarmente marcate quando la intossicazione pur riuscendo mortale portò all'esito anatomo-patologico dopo un periodo abbastanza lungo di malattia.

Orbene se male non mi appongo io penso che nei casi apparentemente negativi le alterazioni nervose *grossolanamente dimostrabili,* non hanno avuto il tempo di manifestarsi, e che invece avviene l'opposto nei casi a decorso protratto, verificandosi nell'uomo quello che precisamente avviene negli animali. Ciò mi sembra invero risulti in modo molto dimostrativo dai dati sperimentali di Ossipoff, il quale infatti ha visto che a differenza di quanto avviene nella intossicazione lenta, gli animali uccisi con dosi eccessive di tossina, non avevano presentato in vita il quadro classico del botulismo sperimentale lento e progressivo, così non dimostravano alla necroscopia le alterazioni nè macro nè microscopiche della intossicazione indotta in modo più graduale.

Nè mi si obbietterà il fatto che nel caso di Wilbus e Ophüls ove non fu riscontrata alcuna alterazione delle cellule nervose esistevano pur tuttavia dei fatti di trombosi molto estesa a significazione che il veleno botulinico aveva avuto tempo di esplicare la sua azione in maniera molto patente, giacchè, a parte la considerazione che non è detto che le lesioni vasali debbano di necessità andare di pari passo con quelle nervose, non si può certo essere d'accordo con W. e O. nel dare importanza patognomonica alla trombosi della vertebrale, perchè una simile lesione se esistente in tutti i casi come parrebbe dovesse avvenire secondo l'opinione dei suddetti autori, non sarebbe sfuggita a nessuno

di quelli che hanno studiato il quadro anatomo-patologico del botulismo prima di loro. Nel caso di W. e O. si deve essere trattato certamente di un fatto accidentale che può avere tutt'al più favorito il manifestarsi di fatti analoghi nello spessore della sostanza nervosa, quali del resto abbiamo visto essere possibili anche indipendentemente da ogni alterazione della ortebrale o di altri grossi rami arteriosi, ma che non ci sembra in verità contraddire al nostro modo di pensare.

Lungi da me pertanto la pretesa di aver saputo conciliare e dimostrare il perchè delle divergenze di vedute anatomo-patologiche in tema di botulismo, la mia non è che una supposizione la quale pure non urtando contro la logica ed avendo anzi qualche valido appoggio sopra tutto d'ordine sperimentale, esige la conferma di ulteriori e più dimostrative ricerche.

* * *

Così stando le cose si dovrebbe adunque concludere che il substrato anatomo-patologico fondamentale del botulismo sia rappresentato da fatti degenerativi più o meno facilmente dimostrabili delle cellule nucleari del bulbo e del ponte e da fatti della stessa natura ma assai meno marcati, delle cellule delle corna anteriori e laterali del midollo, specie a livello delle ultime sacrali.

Una proposizione così formulata io credo che debba invero corrispondere alla realtà, ma ritengo che essa debba tuttavia essere integrata con l'aggiungere che parlando di fenomeni degenerativi a carico delle cellule nervose noi non possiamo circoscrivere il nostro concetto a lesioni esclusive delle cellule motrici ordinarie, ma dobbiamo invece comprendervi, anzi fare una grandissima parte, anche alle cellule d'origine del sistema vegetativo e più specialmente di quelle del para-simpatico: e ciò per considerazioni di vario ordine:

Prima di tutto perchè i nostri preparati dimostrano chiaramente che le cellule nervose sono alterate in modo indubbio a livello di quei segmenti ed in quei particolari aggruppamenti cellulari donde sappiamo originare anche le fibre para-simpatiche craniali e sacro-pelviche;

in secondo luogo perchè nella sintomatologia clinica offerta dai botulinici figurano certamente sintomi che non possono essere interpretati se non ammettendo una ipo-para-simpaticotonia (con o senza iper-simpaticotonia riflessa): Ricordiamo, ad es. la midriasi, la abolizione della secrezione lacrimale, di quella salivare, di quella gastrica, della bronchiale e quasi sempre anche di quella sudorale; l'assenza del riflesso oculo-cardiaco, la paralisi del detrusore, la stitichezza atonica, ecc.;

in terzo luogo perchè la pilocarpina, farmaco iper-simpatico-tonico per eccellenza ha dato ad altri ed a noi risultati ottimi;

e finalmente perchè alcuni dei sintomi che *grosso modo* possono apparire significativi di una lesione del sistema della vita di relazione, potrebbero in realtà essere semplicemente la conseguenza di una alterata funzione del sistema della vita vegetativa. Ricordo fra gli altri i disturbi della deglutizione, il torpore funzionale della lingua e lo strabismo esterno *non paralitico;* potendo

i primi essere subordinabili al grave difetto di secrezione salivare e mucosa ed alle conseguenti profonde alterazioni delle mucose di rivestimento buccali, linguali e faringee — come del resto opinano anche altri autori — e, potendo lo strabismo essere interpretato come un esponente in certo qual modo compensatorio della paralisi della accomodazione, tanto più che lo *Schön* parla di una frequente associazione dello strabismo a sintomi di alterata funzione del sistema para-simpatico cranico.

Quale meraviglia del resto che nel quadro clinico del botulismo si venga ad invocare una concomitante alterazione del sistema vegetativo, quando sappiamo che « les maladies infectieuses ou toxiques sont pour une large partie des chapitres de la pathologie de la vie organo-végétative » (Guillaume) e che alla stregua degli studi moderni della fisiologia del sistema nervoso centrale « il faut considérer un axe nerveux unique... qui est réalisé par la juxtaposition de centres animaux et de centres organo-végétatifs avec leur voies segmentaires métamériques périphériques et leur voies connetrices plurisegmentaires etagées », mentre l'analisi di molte sindromi cliniche fatte alla luce delle moderne acquisizioni sul sistema simpatico e para-simpatico ci rileva che la compromissione di tale sistema è appunto la ragione determinante di molti sintomi apparentemente più oscuri della malattia e non di rado anche più imponenti nel decorso della forma morbosa?

Valga infatti, e per tutti, l'esempio della sindrome tabetica nella quale sappiamo che fin dal principio della malattia si presentano non di rado in forza eccezionale le così dette *crisi* caratterizzate appunto da sindromi di ipereccitazione della innervazione autonoma (miosi, lacrimazione, sintomi laringei, ipersecrezione e talora iperacidità gastrica, aumento della peristalsi gastro-intestinale) mentre nell'ulteriore decorso della malattia questo complesso sintomatico può svanire per lasciare luogo talora ad una sindrome opposta (paralisi del ricorrente — non aortitica — atonia gastrica e intestinale, incontinenza urinaria, impotenza): ai sintomi di eccitazione autonoma sostituendosi insomma dei segni di paralisi (Lurà), ad evidente dimostrazione quindi che il veleno tabetico oltrechè alla specifica influenza sui cordoni posteriori, prende rapporto anche con la innervazione autonoma (Eppinger ed Hess) (1).

Nè alla concezione di una affinità tossinotropica particolare del sistema para-simpatico per il veleno botulinico può obbiettarsi nemmeno la assenza di quello che costituisce il sintomo più grossolano e di più facile constatazione nei soggetti con alterata funzione del vago, la assenza cioè della tachicardia, giacchè a parte il fatto che una ipo-para-simpaticotonia può estrinsecarsi semplicemente con l'aumento pressochè trascurabile del numero delle pulsazioni essendo le grandi tachicardie subordinate più ad una iper-simpaticotonia che ad una ipo-para-simpaticotonia, a parte questo, non si deve dimenticare la pos-

(1) Ed accanto alla tabe potrei citare con altri segni di associazione, ma sempre nello stesso ordine di idee, la sclerosi in placche, il morbo di Pott, la meningite tubercolare, il morbo di Landry e, in base a mie ricerche in corso, la stessa encefalite epidemica.

sibilità di vere paresi funzionali dissociate del vago dimostrabili precisamente con veleni para-simpatico-mimetici (1).

Cosicchè volendo concludere mi sembra logico affermare che pur accettando la sistemazione anatomo-patologica del botulismo quale viene prospettata dalla maggioranza degli autori, *noi dobbiamo ammettere che la tossina botulinica sia dotata di particolari affinità tossinotropiche anche per il sistema nervoso vegetativo e più particolarmente per quello para-simpatico.*

Entrando in siffatto ordine di idee viene naturalmente a prospettarsi la possibilità di una terapia causale basata oltre che sulla cura specifica antitossica, che sappiamo pur troppo non essere sempre alla portata di tutti, anche sulla somministrazione di farmaci che agiscono elettivamente sul sistema vegetativo ed in senso opposto a quello della tossina botulinica, e siccome le prove fatte con la pilocarpina valgono indubbiamente ad avvalorare questa possibilità, io ritengo che questa mia conclusione abbia oltre, ed anzi più, che un interesse dottrinale, una notevole importanza pratica, ond'è che io credo si debba d'ora in avanti tentare di precisare nel miglior modo possibile quali sieno le specifiche alterazioni funzionali ed anatomo-patologiche indotte dalla tossina botulinica anche sul tessuto vegetativo in genere, allo scopo di arrivare attraverso ad una esatta sistemazione farmaco-dinamica ed anatomica, anche ad una più convincente e razionale interpretazione clinica e patogenetica e, ciò che più deve importare al medico, ad una più logica ed efficace azione terapeutica.

(1) La fisiostigmina, ad es., mentre determina un'azione cronotropa ed inotropa negativa sul cuore (Wintemberg, Berold e Gotz) provoca alterazioni del ritmo respiratorio in senso opposto (Rothemberg) pur dovendosi ammettere che tale farmaco agisca elettivamente sul centro bulbare del vago.

BIBLIOGRAFIA.

L. Bitter. Deutsche med. Woch., XLV, 1919.
G. S. Burke. Journ. of Bact., IV, 1919, 541 et 555; Journ. Amer. med. Assoc., LXXII, 1919.
Caussade. Soc. méd. des Hôpiteaux, gennaio 1920.
Collatz. Berl. klin. Wochenschr., 42 Ewaldummeppé 68, 1905.
David. Med. Wochenschr., 25, 128, 1899.
De Saint-Martin. Bull. Soc. méd. Hôp., 1920, n. 1.
E. C. Dickson. Arch. int. Med., XXII, 1918.
E. C. Dickson, G. Burke et S. S. Ward. Arch. int. Med., XXIV, 1919
E. C. Dickson et M. Howitt. Journ. Amer. Med. Assoc., LXXIV, 1920.
R. Edmunson, L. Giltner et C. Thom. Arch. int. Med., XXVI, 1920.
Ermengem. Arch. f. Hyg., 26, 1, 1897.
C. Esmein. La Presse Médicale, 1914, n. 39, 372.
Fischer. Zeitschr. f. klin. Med., 59, 58, 1906.
G. W. McCaskey. Amer. Journ. med. Sciences, CLVIII, 1919.
Génévrier. Gaz. des Hôpiteaux, 1909.
Glancey. Canad. med. Ass. Journ., X, 1920.
R. Graham et Bruckner. Journ. of Bact., IV, 1919.
Kob. Med. Klinik, 1, 4, 1905.
Kourich. Med. Klin., 1914.
C. Jennings, E. Haass et A. Jennings. Journ. Amer. med. Assoc., LXXIV. 1919.
P. L. Marie. Bull. Soc. Méd. des Hôp., 1920, n. 37.
P. L. Marie. La Presse Médicale, n. 33, 1921.

MESNIL. Ann. d'Hyg. publ., 1, 472, 1875.
R. MÜLLER. Munch. med. Woch., 1914.
W. NONNENBRUCH. Münch. med. Woch., 1917, n. 43.
OSSIPOFF. Ann. Inst. Pasteur, 1900.
PAULUS. Journ. Psych. u. Neurol., XXI, 1915.
PELZL. Wien. klin. Wochenschr., 17. 864, 1904.
PERGOLA. Gazz. med. lombarda, 1914.
W. RANDELL. Journ. Amer. med. Assoc., LXXV, 1920.
RÖMER. C. f. Bakt. 27, 859.
RUGE. Klin. Mon. für Augenheilk, 40, 408, 1902.
SISCO. Journ. Amer. med. Assoc., LXXIV, 1920.
C. THOM, R. EDMUNSON et L. GILTNER. Journ. Amer. med. Assoc., LXXIII, 1919.
VERNIEUWE. Rev. hebd. de Laryng, XLI, 1918, n. 11.
VERNIEUWE. Revue de Laryngologie, n. 11, 1920.
J. WEINZIRI. Journ. med. Research, XXXIX, 1919.
L. WILBUS e W. OPHÜLS. Arch. of intern. med., 1914.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Pseudoleucemia e Osteosclerosi

pel dott. SALVATORE PASTORE.

Rari sono i casi di osteosclerosi diffusa in affezioni degli organi ematopoietici.

Oltre quelli ritenuti come leucemie combinate ad osteosclerosi, altri ne furono descritti quasi del tutto simili e per il quadro morboso e per l'insieme dei reperti anatomici, salvo che, dal punto di vista ematologico, invece di un reperto leucemico del sangue, corrisponde ad essi un reperto aleucemico od anche un reperto anemico del sangue.

Così gli uni come gli altri sono caratterizzati dai seguenti reperti essenziali: 1° Osteosclerosi diffusa; 2° Quadro ematologico leucemico, aleucemico o anemico; 3° Alterazione del midollo osseo; 4° Iperplasia degli organi emopoietici.

Per una più chiara e completa esposizione, credo necessario un sommario, sia pure sintetico, dei pochi casi finora noti.

CASO DI HEUCK. — *Leucemia lienale.* — Osteosclerosi diffusa, ossa ingrossate e solide, cavità midollari riempite da trabecole ossee, dai cui spazi uniformemente ristretti si possono ottenere solo delle particelle di midollo di colore rosso pallido, compatto, e dalle ossa spongiose solo goccioline di succo midollare. Quadro ematologico leucemico. Lieve tumefazione delle ghiandole linfatiche. Ingrossamento della milza e del fegato.

CASO DI ZAHN. — *Mieloma multiplo. Pseudoleucemia mielogena.* — Linfosarcomatosi primaria multipla del midollo osseo, rarefazione ossea, diafisi del femore destro ispessita con canale midollare ristretto e midollo osseo nel

suo terzo superiore di colore rosso, ripieno di piccoli tumori linfatici midollari, mentre nel terzo medio si trova anche midollo grasso giallo. Lieve diminuzione di leucociti, scarsi eritrociti nucleati nel midollo osseo. Milza piccola. Fegato atrofico. Nessun ingrossamento di gangli linfatici.

Caso di Nothnagel. — *Lymphadenia ossium.* — Ispessimento generale (tranne le falangi delle mani, dei piedi e le ossa della faccia) di tutte le ossa, nell'interno e nella superficie esterna, ricoperte in vari punti da una massa gelatinosa infiltrata di osteofiti che passa al di sotto del periostio nel tessuto limitrofo, alterazioni caratterizzate essenzialmene da sviluppo di tessuto linfoadenoideo con neoformazione di sostanza ossea; a preferenza in alcune ossa (vertebre, costole, ossa iliache) il tessuto midollare è grigio biancastro e compatto e nelle parti centrali è parzialmente infiltrato da una massa ossea porosa, bianca. Ipertrofia della milza. Diffuso ma lieve ingrossamento delle ghiandole linfatiche. Notevole oligocitemia e oligocromemia, poichilocitosi, anisocitosi, comparsa di normoblasti, lieve leucocitosi con prevalenza di polinucleati neutrofili, linfociti piuttosto numerosi, eosinofili scarsi, leucociti mononucleati grandi isolati.

Caso di Hammer. — *Osteite sarcomatosa primaria con febbre ricorrente. Pseudoleucemia.* — Osteite sarcomatosa primaria con notevole diffusione del processo patologico nel midollo osseo, piccoli tumori a cellule rotonde sulla dura madre e sulle pleure; osteosclerosi diffusa, spazi midollari non completamente scomparsi, midollo osseo sostituito totalmente con tessuto omogeneo di cellule rotonde e con sviluppo in alcuni punti di tessuto interstiziale fibrillare. Lieve ingrossamento del fegato e della milza che tende più tardi a ridursi. Tumefazione diffusa ma lieve delle ghiandole linfatiche. Poichilocitosi, mediocre leucocitosi.

Caso di Baumgarten. — *Pseudoleucemia mielogena con esito in osteosclerosi generale.* — Osteosclerosi diffusa, ossificazione del midollo delle ossa lunghe, sclerosi della sostanza spongiosa delle ossa del tronco e del cranio con formazione parziale di osteofiti. Linfomi in diversi organi interni (specialmente fegato e milza). Oligocromemia, notevole diminuzione dei globuli rossi, microcitemia, poichilocitosi, nessun aumento dei corpuscoli bianchi.

Caso di Jaksch. — *Affezione multipla del periostio con mielocitemia.* — Notevole iperostosi consecutiva a periostite multipla, scomparsa del midollo osseo più o meno accentuata. Iperplasia della milza. Aumento progressivo dei leucociti neutrofili mononucleati, diminuzione dei polinucleati, aumento delle cellule eosinofile solo poco prima della morte, comparsa di megaloblasti con degenerazione policromatofila.

Caso di Schwarz. — *Leucemia con embolia di cellule giganti e osteosclerosi diffusa.* — Osteosclerosi generale, alterazioni leucemiche del midollo osseo. Notevole tumore di milza, senza aumento del suo tessuto follicolare e connettivale. Ingrossamento delle ghiandole linfatiche. Leucocitosi relativamente lieve che scompare verso la fine della malattia, aumento delle cellule eosinofile, normoblasti, mielociti; comparsa, oltre che nel circolo sanguigno, anche

nei capillari dilatati della milza, del fegato, dei reni, di cellule giganti degenerate del midollo osseo, notevolmente aumentate anche nel midollo stesso.

CASO DI SCHMORL. — *Leucemia con esito in osteosclerosi.* — Leucemia a decorso relativamente rapido, in alcune ossa (costole e la maggior parte delle ossa lunghe) alterazioni leucemiche del midollo, in altre (vertebre, sterno, segmento superiore dei femori e cilindro midollare nella diafisi di questi) notevole sclerosi del midollo trasformato in tessuto fibroso, compatto.

CASO DI NAUWERCK e MORITZ. — *Leucemia atipica con osteosclerosi.* — Osteosclerosi diffusa, ispessimento delle ossa per sovrapposizione di neoformazione ossea, sclerosi della spongiosa per progressiva e diffusa iperplasia ossificante del reticolo midollare che contiene piccole isole diffuse di midollo grigio rosa o rosso cupo, midollo mieloideo. Notevole tumore di milza con metamorfosi mieloide. Nessun ingrossamento delle ghiandole linfatiche. Oligocromemia e oligocitemia, normoblasti, mieloblasti isolati, cellule eosinofile aumentate, assenza di mastzellen.

CASO DI ASSMANN. — *Anemia splenica.* — Osteosclerosi diffusa, atrofia completa del midollo osseo sostituito da tessuto connettivale consistente, ricco di nuclei, in modo da dare in alcuni punti l'apparenza di una neoformazione ossea fibrosarcomatosa. Tumore di milza. Lieve ipertrofia del fegato. Presenza di linfomi nel fegato e nel rene sinistro. Notevole diminuzione degli eritrociti, un solo normoblasto verso la fine della vita, globuli bianchi normali.

CASO DI ASSMANN. — *Anemia grave.* — Osteosclerosi diffusa dello scheletro, atrofia del midollo nelle ossa del tronco, metaplasia rossa del midollo grasso nelle ossa delle estremità. Modico tumore di milza e presenza in essa di un discreto numero di cellule giganti del midollo osseo. Lievi tumefazioni ghiandolari diffuse. Siderosi del fegato. Notevole diminuzione degli eritrociti, modica anisocitosi e poichilocitosi, rari normoblasti, rare cellule policromatofile, non megaloblasti, diminuzione dei leucociti, aumento dei linfociti, non cellule eosinofile, non mastzellen.

CASO DI ASSMANN. — *Pseudoleucemia lienale (mielogena).* — Osteosclerosi diffusa, notevole ispessimento della sostanza corticale, reticolo a maglie strette e dure della sostanza spongiosa, atrofia estrema del midollo osseo e sua parziale sostituzione con tessuto gelatinoso. Notevolissimo ingrandimento della milza dura come pietra. Ingrandimento del fegato. Ascite. Emorragie sottocutanee. Proliferazione nei capillari del midollo osseo di elementi diversi del midollo stesso a preferenza di cellule giganti. Infiltrazione linfoide del fegato, milza, reni, appendici epiploiche, ghiandole linfatiche. Iperplasia di cellule giganti e di altri elementi del midollo osseo in organi diversi e specialmente nel fegato, milza e rene. Notevole diminuzione degli eritrociti, aumento dei leucociti, aumento progressivo delle cellule eosinofile, mielociti neutrofili.

CASO DI ASSMANN. — Feto a termine con idramnios, vissuto un giorno. Osteosclerosi diffusa dello scheletro, spazi midollari non più riconoscibili, alterazione del midollo osseo che nelle costole mostra all'esame microscopico cellule granulose, normoblasti abbondanti, cristalli di Charcot e nei preparati per

striscio del midollo stesso ricca presenza di normoblasti, prevalenza di elementi mononucleari, fra i quali numerosi basofili e discreto numero con granuli eosinofili, scarsi leucociti polinucleati fra i quali molti eosinofili, alcuni linfociti, alcune cellule giganti. Ingrossamento del fegato fin quasi all'ombelico. Leggero ingrandimento della milza di media durezza. Iperplasia della tiroide e del timo. Quadro ematologico normale.

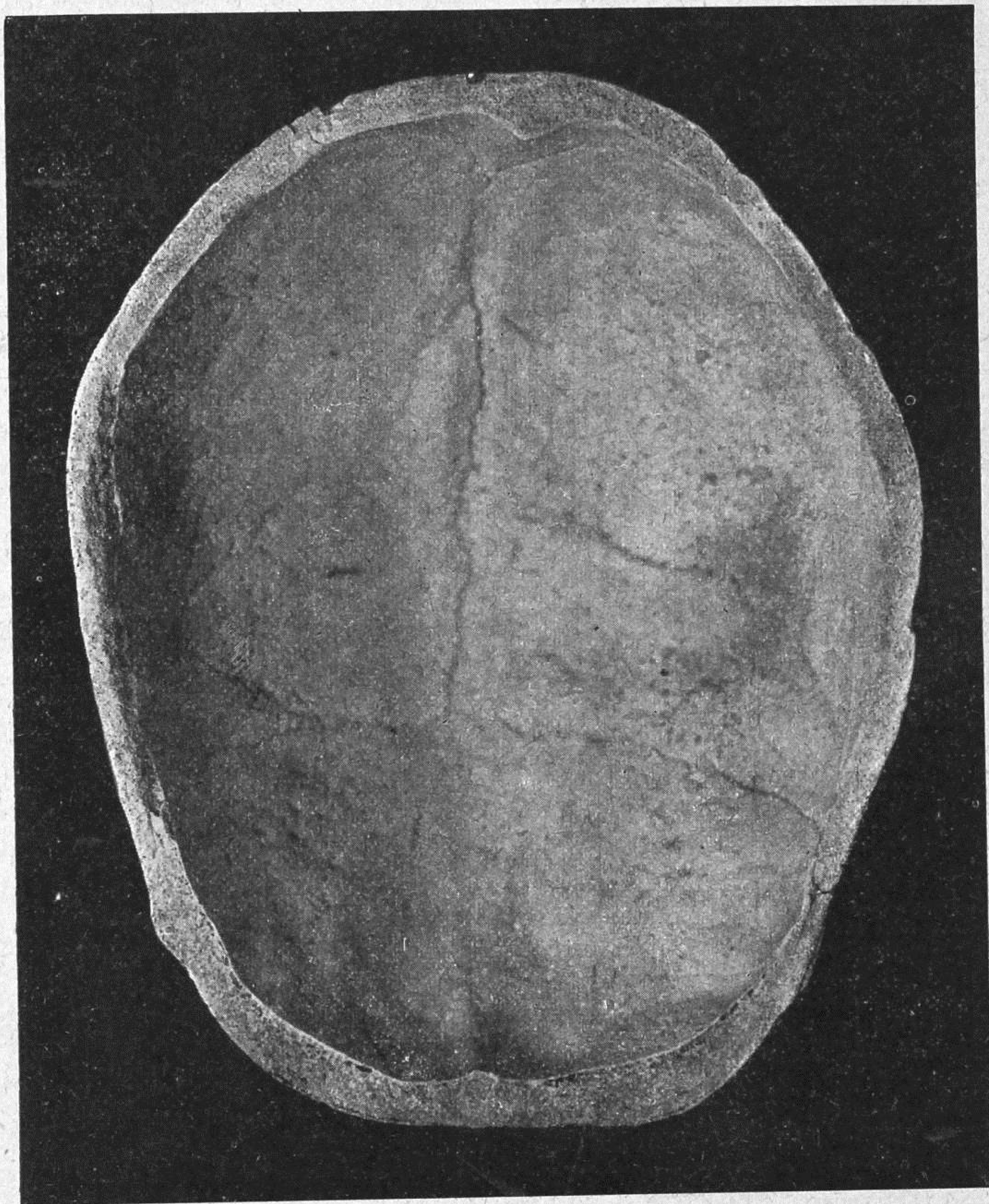


FIG. 1. — Osteosclerosi della calotta cranica.

Data la rarità di simili osservazioni, non credo superflua la pubblicazione del seguente caso osservato nell'Ospedale di S. Spirito, il cui studio mi è stato affidato per gentile concessione dal prof. Nazari, che ringrazio con animo grato.

CASO CLINICO. — T. G., di a. 23, contadino.

Diagnosi clinica: bronchite asmatica, broncopolmonite bilaterale.

Nulla di notevole nell'anamnesi. Padre morto in seguito ad emiplegia. Madre e due fratelli viventi e sani.

A 16 anni malaria, recidivata per tre anni consecutivi. A 17 anni trauma al capo per caduta. Nessun'altra malattia degna di nota. Non lues, non infezioni veneree.

Febbre dal giorno precedente al suo ingresso all'ospedale, intensa cianosi, respiro asmatico, polso 96, ritmico, molle.

Esame del sangue negativo per la malaria.

Esame dell'urina: tracce di albumina, assenza di altri elementi patologici.

Broncopolmonite bilaterale. Successivi e incalzanti peggioramenti. Morte al quarto giorno.

Autopsia. — Intensa colorazione cianotica della pelle e delle mucose. Ghiandole linfatiche esterne normali.

Aumento di volume del fegato (gr. 2600), di forma normale, con superficie liscia, di colorito giallognolo pallido e notevolmente aumentato di consistenza. Sulla superficie di sezione i lobuli appaiono distinti per aumento del connettivo perilobulare e ingranditi.

Aumento di volume della milza (gr. 760), di forma normale, con ispessimento fibroso calloso quasi totale della capsula connettivale e con perisplenite fibrosa adesiva. Notevole aumento di consistenza. Sulla superficie di sezione si nota un marcato ispessimento delle trabecole connettivali, i contorni delle quali appaiono di colorito giallastro, di aspetto necrotico. Polpa splenica dura, di colorito rosso chiaro. I follicoli Malpighiani non sono distinti.

Aumento di volume di tutte le ghiandole linfatiche interne che sono di colorito giallognolo ocraceo, e presentano sulla superficie di sezione piccole chiazze opache d'aspetto necrotico.

Cuore, vasi arteriosi, tiroide, ipofisi, reni e capsule surrenali di aspetto to necrotico.

Tracheobronchite e broncopolmonite acuta, a grossi nodi confluenti, bilaterale, prevalentemente a destra, con numerose emorragie sottopleuriche.

Notevolissimo ispessimento della diploë delle ossa craniche (Fig. I) e della sostanza spongiosa delle ossa lunghe (Fig. II) e piatte di tutto lo scheletro. Sulla superficie di sezione di queste ossa si nota un ispessimento e un indurimento delle trabecole della sostanza spongiosa, limitanti spazi midollari ristretti dovunque, ma specialmente in vicinanza della sostanza compatta corticale, ripieni di tessuto midollare rosso dovunque, anche nelle diafisi delle ossa lunghe, nelle quali è scomparsa la cavità midollare. Delle seguenti ossa macerate e disseccate furono determinati i pesi e le dimensioni. Peso del cranio senza il mascellare inferiore gr. 670. Peso dell'omero gr. 125; del femore gr. 390; della tibia gr. 210: Spessore complessivo della calotta cranica: in corrispondenza della cresta frontale interna cm. 1; in corrispondenza delle bozze frontali cm. 1. Spessore dei tavolati interno ed esterno mm. 7. Spessore dello strato compatto corticale del femore: nel terzo prossimale dell'osso mm. 1, nel terzo distale mm. 2.

Esame istopatologico. — Del sangue e del midollo osseo del cadavere furono fatti preparati per strisciamento. Frammenti dei vari organi furono fissati in formolo e in alcool assoluto, inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e variamente colorati. Furono anche eseguiti preparati per congelazione.

Dall'esame del sangue risultò: lieve anisocitosi con macro- e microciti; numerosi globuli rossi nucleati normo- e gigantoblasti con nucleo rotondo e con reticolo cromatico distinto, altri con nucleo a cifra 8 e gemmante; scarsi leucociti polinucleati, discreto numero di linfociti.

Nei preparati per strisciamento del midollo osseo delle costole e dell'omero fu riscontrata la presenza di numerosi mielociti, di scarsi mononucleati eosinofili, di numerosi normoblasti e di scarsi gigantoblasti con nucleo a cifra 8 o gemmante e di un discreto numero di megacariociti.

Milza. Il tessuto splenico, senza follicoli Malpighiani distinti e riccamente vascolarizzato, appare distinto in distretti di figura irregolare allungata o rotondeggiante con contorni sinuosi, dalle trabecole connettivali enormemente ispessite. Il tessuto splenico si presenta relativamente povero di elementi cellulari, con aumento diffuso del connettivo interstiziale, e con numerosi capil-

lari sanguigni. In contatto con le trabecole connettivali il tessuto splenico presenta a tratti un'intensa infiltrazione emorragica che in alcuni punti si diffonde a tutto il tessuto costituente uno dei distretti limitati dalle trabecole

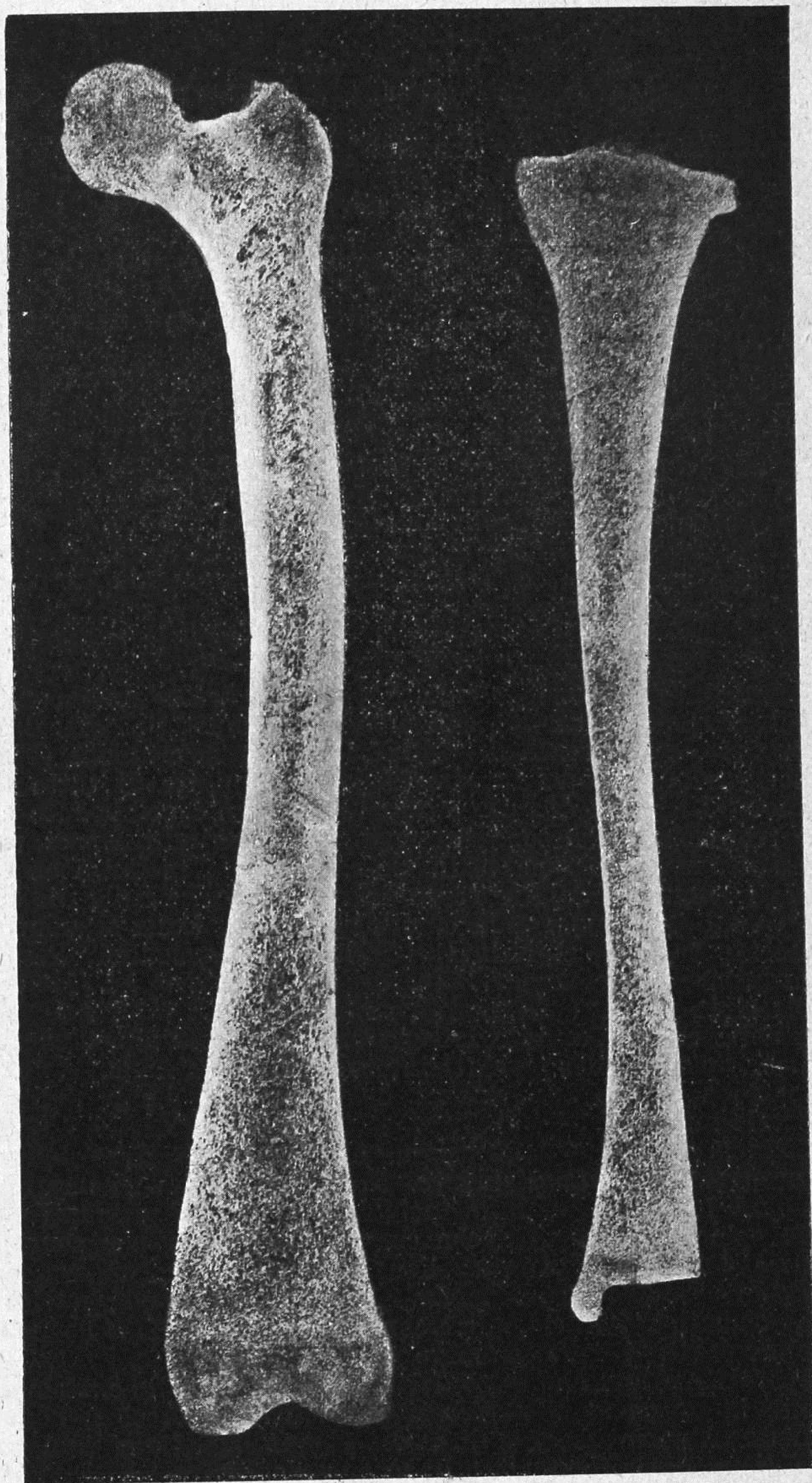


FIG. 2. — Osteosclerosi del femore e della tibia (sezioni longitudinali).

connettivali, i margini delle quali presentano le fibre connettivali omogeneizzate, ialine, con aspetto necrotico. Fra i comuni elementi cellulari costituenti il tessuto splenico si vedono alcuni megacariociti e mielociti (trasformazione mieloide)

Fegato. Notevole aumento del connettivo fibrillare negli spazi periportali che presentano una ricca vascolarizzazione capillare sanguigna e un'attiva neoformazione di canalicoli biliari. Lo stesso connettivo periportale ha una ricchissima infiltrazione cellulare in massima parte linfocitaria, che in alcuni punti è così densa da dare l'immagine di un tessuto linfoide, e in piccola parte anche da fibroblasti e da cellule endotelioidi (Fig. III).

Glandole linfatiche. Nelle sezioni di varie glandole linfatiche si è notato ispessimento della capsula connettivale fibrosa con infiltrazione linfocitaria del connettivo capsulare stesso. La struttura delle glandole appare uniforme, senza distinzione netta fra follicoli e cordoni midollari. Dei follicoli situati alla periferia dell'organo è conservata solo la porzione più periferica e mancano del tutto i centri germinativi. Nelle parti periferiche delle glandole si vedono numerosi macrofagi carichi di emosiderina. Il tessuto omogeneo che sostituisce il tessuto glandolare linfatico normale risulta costituito da elementi cellulari con nucleo rotondeggiante od ovoide, più o meno allungato, con reticolo di cromatina distinto e con abbondante protoplasma finemente granuloso, di figura

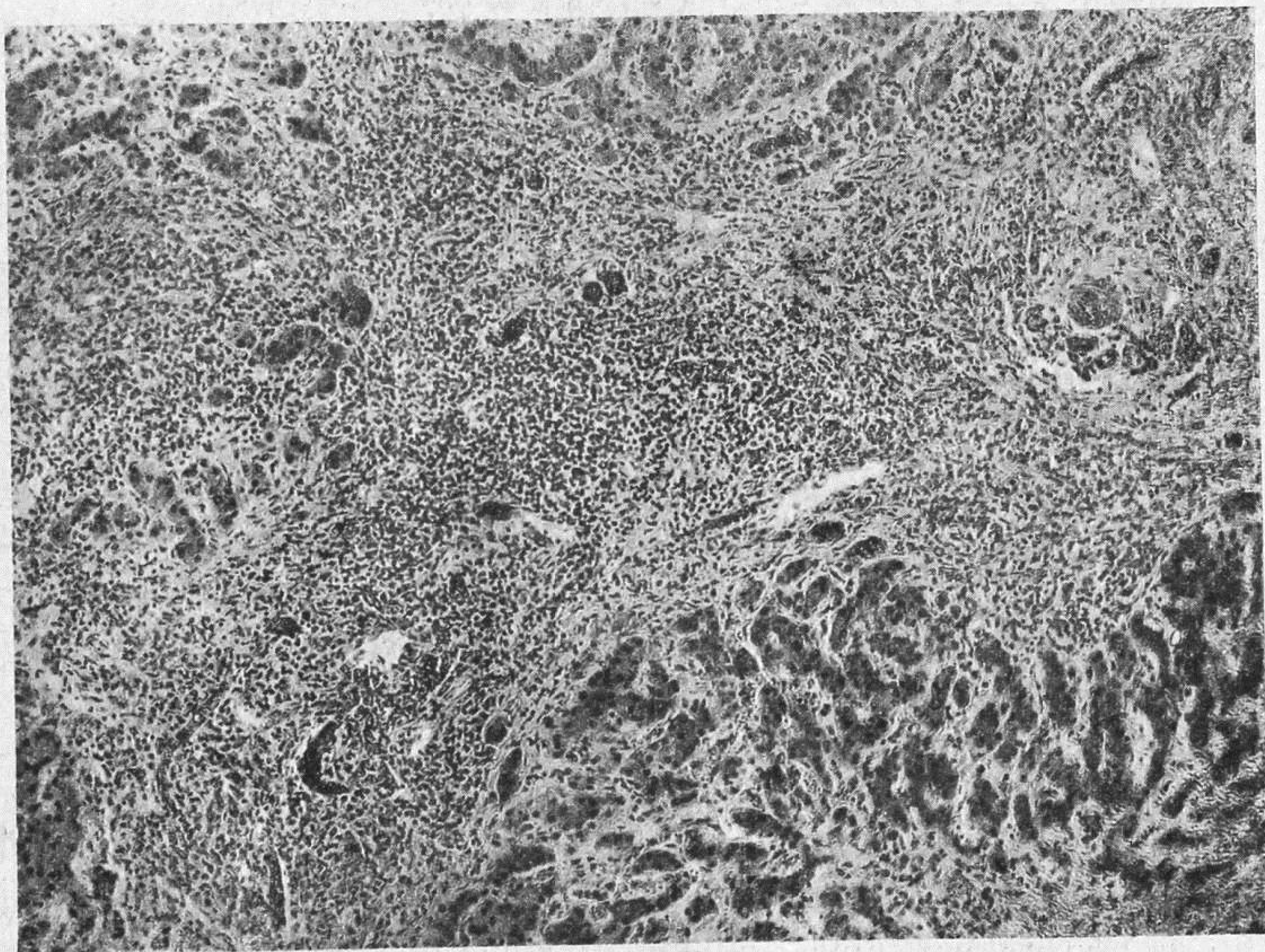


Fig. 3. — Infiltrazione linfocitaria del fegato.

poligonale, irregolare, d'aspetto quasi endoteliale, riuniti in fasci o cordoni limitati da cellule endoteliali allungate di capillari sanguigni. Il tessuto fondamentale è rappresentato da scarso e tenue connettivo fibrillare perivasale. Fra gli elementi cellulari descritti se ne vedono altri rari che, pur avendo gli stessi caratteri di questi, hanno dimensioni maggiori e alcuni di essi sono polinucleati (3-4 nuclei).

Reni. Nelle sezioni si vedono alcuni tubuli contorti con necrosi del loro epitelio e qualche rarissimo glomerulo con necrosi ialina e calcificazione.

Tiroide, capsule surrenali e testicoli normali.

I punti essenziali di questo caso, prescindendo da altri particolari, possono così riassumersi: intensa cianosi della cute e delle mucose, ingrandimento e notevole aumento di consistenza del fegato con infiltrazione linfoide del connettivo periportale; ingrandimento e aumento notevole di consistenza della

milza, parziale sua trasformazione mieloide; ingrossamento di tutte le glandole linfatiche interne con infiltrazione linfocitaria del connettivo capsulare e presenza di macrofagi carichi di emosiderina; quadro ematologico contraddistinto da anisocitosi, macro- e microcitemia, normoblasti e gigantoblasti, scarsi leucociti polinucleati, numerosi linfociti; osteosclerosi diffusa dello scheletro, metaplasia rossa del midollo che presenta numerosi mielociti e scarsi mononucleati eosinofili, numerosi normoblasti, scarsi gigantoblasti, discreto numero di megacariociti.

Anche dal lato clinico è qui interessante il riscontro non comune dell'ingrossamento dei gangli linfatici interni, mentre quelli esterni sono del tutto illesi, e che per la tumefazione delle ghiandole del mediastino anteriore e la loro compressione sulla v. anonima e sulla laringe può contribuire a spiegare la cianosi intensa e diffusa e il respiro asmatico di cui è cenno nella storia clinica.

Il rapido decorso della sopraggiunta affezione broncopolmonare che trasse a morte il paz. in soli quattro giorni, impedì sfortunatamente durante la vita quelle ulteriori ricerche ematologiche che sarebbero valse a meglio illustrare questo caso così interessante, nel quale la malattia fondamentale costituì un accidentale reperto della necroscopia.

L'esame del sangue *post mortem* ha messo in evidenza non solo alterazioni morfologiche dei globuli rossi, formazione di eritrociti nucleati e megaloblasti nel midollo osseo e loro passaggio nel sangue, ma anche il comportamento dei globuli bianchi che consiste in scarsezza dei polinucleati, aumento dei linfociti con infiltrazione linfocitaria del connettivo capsulare delle glandole linfatiche e del connettivo periportale del fegato in modo da dare l'immagine di un tessuto linfoide.

Mi sembra appena necessario far rilevare che, mentre il reperto che riguarda i globuli rossi è da mettere in rapporto con le gravi alterazioni funzionali del midollo osseo, per le quali le emazie sono rimaste imperfette nella loro fase primordiale, e sono così passate nel sangue, prima che se ne fosse compiuta la maturazione, una simile spiegazione non pare possa essere addotta per l'aumento dei linfociti, anche da chi voglia ammettere una funzione linfocitopoietica del midollo, poichè tale spiegazione non trova appoggio nel reperto del midollo osseo. Le stesse infiltrazioni linfocitarie riscontrate nel fegato e nel connettivo capsulare delle ghiandole linfatiche dicono, d'altra parte, che l'aumento delle cellule linfatiche nel sangue deve essere considerato come qualche cosa di più di un semplice aumento relativo, dovuto cioè alla diminuita produzione dei polinucleati da parte del midollo osseo, e che quindi esso non può essere attribuito se non ad un'aumentata produzione da parte dell'apparato linfopoietico, le cui alterazioni sono state innanzi già messe in rilievo.

Facendo astrazione dalla scarsezza dei leucociti, i caratteri ematologici di questo caso sembrano avvicinarsi più specialmente a quelli che si riscontrano nell'anemia pseudoleucemica infantile, nella quale i linfociti si presentano più numerosi, mentre che dal midollo osseo passano nel sangue facilmente le forme immature e giovani delle emazie nucleate.

D'altra parte la presenza di forme eritrocitiche immature e patologiche nel sangue rappresenta un reperto non comune della pseudoleucemia, ma non la contraddice. Senator fa anzi notare che in questa malattia la presenza di normoblasti e megaloblasti può talvolta ricordare, in qualche modo, l'anemia perniciosa progressiva. Una tale apparenza si verifica infatti anche nel nostro caso, nel quale, peraltro, e la mancanza di una vera struttura megaloblastica del midollo osseo, e la mancanza della siderosi degli organi stanno contro l'anemia perniciosa, nonostante la presenza nel circolo sanguigno di tante emazie immature. Nè la stessa limitata trasformazione mieloide della milza come punto di emopoiesi vicaria si accorderebbe con l'anemia perniciosa, in cui nella milza non si avrebbe mai presenza di cellule mieloidi. Anche i reperti degli organi emopoietici giustificano in noi il giudizio favorevole per la pseudoleucemia. Ad essa corrispondono i caratteri del tumore di milza, che, all'infuori della limitata metaplasia mieloide in forma vicaria, dicono che nell'organo è già esistita una iperplasia linfoide, a cui, in seguito alla durata del processo, è succeduta una metamorfosi connettivale ed un ispessimento diffuso del parenchima. Caratteristiche sono pure le note istologiche dei gangli linfatici, nei quali si osservano tenui residui di tessuto linfatico fra cordoni di cellule fusate o allungate e in mezzo ad esse elementi più rari, grossi, polinucleati, di difficile identificazione, la cui genesi è probabilmente in rapporto allo stato iperplastico ghiandolare.

Di interesse accessorio è nelle stesse glandole linfatiche la presenza di macrofagi carichi di emosiderina, segno di distruzione di globuli rossi.

Quanto al comportamento del midollo osseo nella pseudoleucemia noi sappiamo ancora poco. In qualche caso può essere persino normale (Birch Hirschfeld). Nel caso nostro, esso mostra metaplasia rossa, ed all'esame microscopico una struttura che non è specifica della linfadenosi aleucemica. Queste alterazioni del midollo corrispondono nell'insieme a quelle che si hanno in altri processi patologici cronici interessanti il sistema emopoietico, e noi dobbiamo pertanto riconoscere di non poterne identificare esattamente la natura particolare. Ma, d'altra parte, noi stessi che abbiamo ammesso come causa comune per le alterazioni riscontrate negli organi emopoietici del nostro caso la pseudoleucemia, non possiamo non riferire ad essa anche quelle del midollo osseo. Vuol dire che il segno dell'affezione generale pseudoleucemica, ossia la proliferazione delle cellule linfocitarie che esiste nel sangue, nel fegato e nel connettivo capsulare delle ghiandole linfatiche, è attualmente spento nel midollo osseo e nella milza. In questi due organi noi possiamo intravedere un comportamento quasi identico e parallelo nell'uno e nell'altro: nella milza al posto della iperplasia della polpa si trova metamorfosi connettivale della sua struttura e parziale trasformazione mieloide, nel midollo osseo al posto delle specifiche proliferazioni pseudoleucemiche già trascorse si trova in parte metaplasia rossa e in parte trasformazione ossea del tessuto midollare.

Per quanto qui non sia dunque presente un quadro tipico di pseudoleucemia, nondimeno, tranne quei punti, dei quali sarà conseguentemente fatto cenno nella ulteriore disamina dei singoli reperti nei loro reciproci complessi

rapporti, noi possiamo riconoscere in questo nostro caso un'affezione pseudoleucemica generale degli organi emopoietici, la quale si è manifestata con la iperplasia della milza e delle ghiandole linfatiche interne, con infiltrazioni linfoidi di alcuni organi e con alterazioni del midollo osseo che hanno avuto esito in osteosclerosi.

***

Benchè sia opera non facile, nè del tutto perseguibile, date le nostre scarse conoscenze sull'argomento, pure noi dobbiamo imporci di penetrare, per quanto ci è possibile, da un punto di vista generale, i rapporti tra i reperti essenziali che caratterizzano il caso nostro e quelli già noti di cui si è fatto cenno.

Quanto all'osteosclerosi, noi non possiamo pigliare qui in considerazione se non la trasformazione del midollo osseo che abbia luogo in modo diffuso o che, se è limitata, rappresenti lo stadio iniziale di un processo osteosclerotico generale di natura leucemica o pseudoleucemica.

Hans Schmaus afferma che la sclerosi della cavità midollare può determinarsi come un processo iperplastico senza causa manifesta. E Hirtl ammette che, senza fenomeni rivelatori in vita, il canale midollare può trovarsi talvolta del tutto occluso da sostanza compatta, e ricorda le posate di cui faceva uso il celebre anatomico Ruischio, il manico delle quali era di cilindri di ossa umane solide ben tornite.

L'osteosclerosi generale è stata osservata anche nell'avvelenamento cronico da fosforo e da arsenico (Wegner e Gies). Ma la nostra attenzione è rivolta qui soltanto a quella che ha luogo in affezioni dell'apparato emopoietico e precisamente nella leucemia e pseudoleucemia.

Fu Neumann il primo, il quale, nel caso di Heuck, contrariamente all'opinione di questo Autore, che in quel suo caso riteneva l'osteosclerosi come un reperto accidentale e già da lungo tempo esistente, pensò che doveva essere messa in rapporto con la leucemia e considerarsi come l'esito di uno stato iperplastico leucemico del midollo.

La trasformazione connettivale ossea del tessuto midollare varia nei singoli casi. Così in quello di Baumgarten si ha ossificazione del midollo delle ossa lunghe; nel caso di Heuck possono appena spremersi piccole particelle di midollo rosso pallido, compatto dagli spazi assai ristretti del reticolato delle trabecole ossee che riempiono la cavità midollare; parimenti in uno dei casi di Assmann gli spazi midollari sono riempiti di tessuto connettivale compatto, senza alcuna traccia di elementi midollari normali; nel caso di Nauwerck e Moritz esistono, invece, fra le trabecole ossee delle isole diffuse di midollo roseo e nel caso nostro gli spazi midollari assai ristretti, limitati da trabecole ispessite e indurite, sono ripieni dovunque di tessuto midollare rosso. Inoltre, per quanto generalmente diffusa, può la sclerosi in alcune sezioni dello scheletro essere più pronunziata che in altre, per una maggiore consistenza ora del tessuto fibroso negli spazi midollari, ora delle stesse trabecole ossee sclerotiche.

Baumgarten spiega l'osteosclerosi come il grado ultimo di cicatrizzazione di un originario processo iperplastico leucemico o pseudoleucemico del midollo osseo, al cui posto si sostituisce tessuto connettivale ed osso. Questa atrofia

finale dell'organo può essere paragonata in certo modo alla carnificazione della polmonite cruposa.

Contrariamente a questa opinione, Schwarz ritiene invece l'osteosclerosi come il risultato di una originaria tendenza alla ossificazione da parte degli elementi cellulari patologici neoformati, senza che, per altro, si riesca a comprendere chiaramente la ragione per cui le cellule emopoietiche, in questi casi, producono anche osso.

Alla obbiezione di Schwarz contro la ipotesi di Baumgarten del tempo occorrevole alla produzione del processo sclerotico, fu opposto che, non essendo l'osteosclerosi clinicamente riconoscibile, non è possibile determinare da quanto tempo si sia iniziata la malattia.

Senza pigliar posizione nel dibattito, io credo però di dovere richiamare l'attenzione sul fatto che non soltanto nel caso di Zahn si ha l'impressione di un processo osteosclerotico locale, ma anche in altri, come nel primo caso di Assmann, nel quale non è possibile disconoscere la malattia generale, si ha in alcuni punti, per l'accrescersi del tessuto reticolare e per la conseguente trasformazione sclerotica del midollo, un quadro affatto analogo ad una neoformazione ossea locale. Onde a noi si impone di accennare qui, sia pure di sfuggita, alla controversa questione delle iperplasie e dei tumori che si originano dal midollo osseo e il nostro pensiero ricorre alle linfomatosi e alle sarcomatosi sistematiche midollari e osteoperiostali, per le quali rimando al lavoro del prof. Bignami, citato nella bibliografia. Ma la natura istologica delle alterazioni del midollo osseo nel caso nostro e negli altri simili ci impone di restringere il nostro studio soltanto alla osteosclerosi leucemica o di origine analoga. E in conseguenza crediamo di dovere qui sopratutto far risaltare gli stretti rapporti già messi in luce da Marfan fra gli elementi midollari emopoietici e osteopoietici non soltanto nella vita embrionale, attesa la loro « convivenza » in quell'epoca, ma anche nella età giovane, nonostante la loro « specializzazione ». Si affaccia così alla nostra considerazione il pensiero se, sotto l'azione di influenze morbose e alla dipendenza di condizioni speciali completamente a noi ignote, non possano ridestarsi in certi casi, e più facilmente in quell'epoca in cui l'accrescimento dell'organismo non è ancora finito, quei rapporti fra l'attività emopoietica e osteopoietica, che esistono nella vita embrionale.

Quanto alla natura delle alterazioni midollari, dai protocolli d'autopsia noti si rileva che in alcuni casi si potè constatare una proliferazione midollare di non dubbia natura leucemica, in altri, invece, la vera natura dell'alterazione midollare non fu potuta determinare, pure corrispondendo ad essa un'affezione generale pseudoleucemica o anemica. Questi reperti ci consentono di seguire la ipotesi di Baumgarten e cioè che qui abbiano luogo due stadi di un processo, di cui il primo consiste nell'alterazione midollare iperplastica leucemica o pseudoleucemica (stadio proliferativo) e il secondo nella formazione di connettivo e osso (stadio osteosclerotico). Il grado di progressione dell'uno o dell'altro dei due stadi spiega la prevalenza della proliferazione o della ossificazione nei singoli casi.

Ma quegli stessi reperti non contraddicono, anzi stanno in armonia anche con la ipotesi di Schwarz, secondo il quale, come abbiamo veduto, il processo osteosclerotico sarebbe dovuto ad un'attività osteopoietica anormale da parte degli elementi midollari emopoietici neoformati.

Solo un largo contributo di osservazioni delle alterazioni midollari esistenti nella leucemia e nella pseudoleucemia, in base a quei rapporti fra gli elementi emopoietici e osteopoietici del midollo osseo di cui abbiamo innanzi discorso, potrà forse in seguito dimostrarci quale delle due ipotesi è realmente la vera.

Ad ogni modo l'accenno alle anemie croniche senili con esito letale descritte da Kurpjuweit, anche nelle quali gli elementi midollari sono colpiti da atrofia, non è destinato a far luce sull'argomento, sia per la ragione addotta anche da Assmann che l'atrofia senile non può verosimilmente essere ritenuta in quei casi come la causa unica della malattia, sia per la considerazione che l'osteosclerosi nel decorso di affezioni degli organi emopoietici si è verificata nelle età più disparate e persino nella vita fetale, come nel quarto caso di Assmann.

Espressive sono, invece, al riguardo le alterazioni riscontrate nel caso di Fabian, nel quale si tratta però non di leucemia pura, ma di cloroleucemia mieloide e che per tal ragione non ho creduto di aggruppare a quelli innanzi riferiti, non ostante che il cloroma sia stato considerato anche come una forma particolare della pseudoleucemia. Questo caso — caratterizzato per sommi tratti da cloromatosi diffusa, numerosi piccoli tumori giallo verdi nel midollo osseo del cranio, femore, coste e colonna vertebrale lombare, iperplasia cloromatosa di quasi tutte le glandole linfatiche, infiltrati periostali delle coste, sterno e femore, tumore di milza e di fegato, reperto ematologico riferibile alla leucemia mielogena — viene qui da me richiamato non tanto per le produzioni cloromatose periostali linfadenoide peculiari del cloroma, bensì per la osteosclerosi osservata nel cranio, la cui volta è straordinariamente solida e pesante, e nel femore sinistro, in cui la sostanza compatta è ispessita e la cavità midollare notevolmente ristretta, e più ancora per i caratteri della leucemia fibrosa che esso presenta e per la presenza di tessuto connettivale particolarmente sviluppato in alcune formazioni, persino nel midollo osseo, e perfettamente sclerotizzato in alcuni punti. Qui si ha quindi anche nel midollo osseo in primo tempo neoformazione mieloide, più tardi sviluppo notevole di tessuto connettivale quasi da arrestare la vegetazione mieloide, allo stesso modo che nei casi da noi riferiti si ha, seguendo Baumgarten, in primo tempo proliferazione midollare leucemica o pseudoleucemica e più tardi trasformazione fibrosa e ossea del midollo stesso.

Per quanto riguarda i rapporti fra le alterazioni del midollo osseo e quelle degli altri organi sanguificatori, se cioè la iperplasia degli organi emopoietici è secondaria alle alterazioni del midollo osseo o viceversa, ovvero se tanto quelle del midollo osseo che quelle degli altri organi emopoietici sono manifestazioni simultanee della stessa affezione, varranno la natura e il grado delle

une e delle altre ad additarci quali rispettivamente fra esse abbiano avuto la precedenza.

Nel caso nostro abbiamo accennato le ragioni per cui le alterazioni del midollo osseo rappresentano una manifestazione parallela a quella degli altri organi emopoietici. E abbiamo dimostrato che i caratteri anatomici generali della milza, all'infuori della sua limitata trasformazione mieloide, ci orientano decisamente contro la idea di una iperplasia compensatoria e a favore di una produzione progressiva della pseudoleucemia, e che allo stesso modo devono essere considerate le infiltrazioni linfoidi diffuse del fegato e delle ghiandole linfatiche nel caso nostro, come i linfomi del fegato e della milza nel caso di Baumgarten.

***

Difficoltà senza dubbio non più facilmente sormontabili si prospettano poi se tentiamo di stabilire i rapporti fra i reperti ematologici e l'osteosclerosi e di differenziare in qualche modo l'osteosclerosi leucemica da quella aleucemica.

La osservazione, addotta anche da Assmann, che nei casi con reperto del sangue leucemico esistono contemporaneamente iperplasia midollare e sclerosi, mentre nei casi con reperto ematologico pseudoleucemico si trovano solo processi di cicatrizzazione, costituisce una differenza fra l'osteosclerosi leucemica e quella aleucemica, o non deve, invece, consentirci solo di agitare il dubbio che in un tempo anteriore a quello in cui si compie l'osservazione dell'ammalato, il quadro ematologico sarebbe stato anche in questi altri casi leucemico? Assmann, interpretando i casi suoi e quello di Baumgarten nega la prima parte e ammette la seconda del quesito come noi lo abbiamo ora chiaramente prospettato, nel quale si racchiude la soluzione di un lato notevole dell'argomento. Come si vede, qui si affaccia la questione dei rapporti tra leucemia e pseudoleucemia nei confronti del midollo osseo, questione ardua che a noi basta di avere qui soltanto richiamata.

Degni di particolare attenzione sono i singoli reperti ematologici, i quali comprovano che, tranne in qualche caso, il numero dei globuli bianchi o non raggiunge mai quello della leucemia tipica, o è addirittura normale e che la stessa percentuale dei mielociti è molto bassa in confronto della leucemia mieloide tipica. Nauwerck e Moritz vogliono anche mettere in rilievo che nessuna particolare nota comune esiste fra i reperti ematologici stessi. Così, nei confronti delle singole specie dei corpuscoli bianchi, le mastzellen sono aumentate nel caso di Schwarz ed invece esistono solo in principio e scarsamente nel caso di Jaksch, mancano del tutto in quello di Nauwerch e Moritz e nel secondo caso di Assmann e sono soltanto al di sotto del normale nel terzo caso di quest'ultimo A. Quanto alle cellule eosinofile, diminuite nel caso di Jaksch, sono invece, aumentate nel caso di Schwarz, di Nauwerck e Moritz, hanno tendenza ad un aumento progressivo nel terzo caso di Assmann e sono del tutto assenti nel secondo caso di questo A. Ugualmente nessuna particolarità caratteristica e costante offrono i corpuscoli rossi. Tranne una diminuzione più o

meno notevole in parecchi casi e alterazioni morfologiche relative ad un'anemia più o meno intensa, si ha apparizione di eritrociti nucleati nei casi di Zahn, Schwarz, Nauwerck e Moritz e di megaloblasti sono nel caso di Jaksch e nel caso nostro.

Dobbiamo quindi concludere che non solo non ci è noto finora alcun caso di leucemia osteosclerotica, al quale corrisponda un quadro sanguigno leucemico tipico, ma anche che alle alterazioni midollari leucemiche o pseudoleucemiche con tendenza o già con esito in osteosclerosi non corrispondono reperti ematologici caratteristici o che abbiano delle particolarità che possano in qualche modo autorizzarci a porre la diagnosi clinica di osteosclerosi.

Assmann segue Baumgarten e mette in rapporto il reperto ematologico leucemico con la tendenza che hanno le alterazioni midollari alla proliferazione, che se, invece, prevale la tendenza alla cicatrizzazione, il reperto del sangue è pseudoleucemico e, in ogni modo, la definitiva riduzione del tessuto midollare funzionale spiega il reperto del sangue anemico.

Ma se questa spiegazione, basata sul grado delle alterazioni del midollo osseo, può permetterci, entro certi limiti, di prevedere il reperto del sangue, viceversa la formula ematologica da sè non riesce, come ho già innanzi detto, a svelarci o in qualche guisa a farci sospettare la esistenza dell'osteosclerosi, ciò che sarebbe desiderabile.

La scarsezza dei casi e le nostre limitate conoscenze sull'argomento non ci permettono delle conclusioni precise e definite.

Non pertanto i punti più salienti possono essere così riassunti:

1) Si può affermare che l'osteosclerosi diffusa è in rapporto con un'affezione degli organi emopoietici.

2) Sede primitiva della malattia generale è il midollo osseo, le cui alterazioni rappresentano il fatto originario, essenziale. Ovvero le alterazioni del midollo osseo corrispondono a quelle degli altri organi emopoietici, ma sono ad esse parallele od anche secondarie.

3) L'osteosclerosi rappresenta, secondo Baumgarten, una specie di cicatrizzazione della proliferazione midollare. Schwarz, invece, ritiene che essa è dovuta ad una originaria tendenza alla ossificazione delle cellule midollari emopoietiche neoformate.

4) Dobbiamo convenire con Baumgarten che con nessun'altra malattia del midollo osseo se non con la leucemia e la pseudoleucemia si può riuscire a spiegare la sclerosi generale del sistema osseo.

5) In certi casi, pure corrispondendo le alterazioni degli organi, non si può parlare di leucemia perchè il quadro sanguigno non è leucemico, nè si può ammettere una pseudoleucemia classica o perchè talvolta le cellule proliferate sono del tipo mieloide e non di quello linfoide (pseudoleucemia mielogena) o perchè per quelle intime relazioni delle lesioni del midollo che accenna Ehrlich e delle quali non ci è dato avere che solo scarso sentore, le cellule proliferate linfoidi si accoppiano ad altre alterazioni morfologiche degli eritrociti.

6) In certi altri casi si ha osteosclerosi a cui corrispondono quasi gli

stessi reperti anatomici della osteosclerosi leucemica, ma il reperto del sangue è anemico e non leucemico. Se vogliamo seguire Baumgarten, in questi casi non possiamo che mettere in rapporto il reperto ematologico anemico con la completa cicatrizzazione di un processo proliferativo già trascorso.

7) La etiologia dei casi finora noti, compreso il nostro, è oscura e non riesce in alcun modo a far luce sull'argomento.

8) L'anemia spesso accentuata che accompagna la malattia è connessa alla trasformazione del midollo osseo e quindi alla riduzione delle funzioni midollari.

9) Non è possibile riconoscere clinicamente l'osteosclerosi sulla base del reperto ematologico che manca di qualsiasi apprezzabile caratteristica.

10) La stessa rarità dell'osteosclerosi attende, allo stato delle nostre conoscenze, una adeguata interpretazione.

Roma, maggio 1922.

BIBLIOGRAFIA.

1. Assmann. *Beitrage zur osteosklerotischen Anämie.* Beiträge zur path. Anat. und zur allgmein. Path. begründet von E. Ziegler., Bd. XLI, p. 565. Jena, 1907.
2. Bignami. *Sopra alcune neoformazioni sistematiche midollari ed osteoperiostali.* Istituto di Anatomia patol. della R. Univ. di Roma, 1898.
3. Baumgarten. *Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Ostcosklerose.* Arbeiten aus dem path.-anat. Institut zu Tübingen, Bd. II, H. 3, 1899.
4. Fabian. *Über Lymphatische und myeloische Chloro-Leukämie.* Beiträge zur path. Anat. und zur allgemein. Path. begründet von E. Ziegler, Bd. XLIII, p. 200. Jena, 1908.
5. Hammer. *Über primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber.* Virch. Arch. Bd. 137, p. 280, 1894.
6. Heuck. *Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blutresp. Knochenmarksbefund.* Virch. Arch., Bd. 78, p. 475.
7. Jaksch. *Multiple Periostaffektion mit an myelogene Leukämie mahuendem Blutbefund.* Zeitsch. für Heilkunde, Bd. 22, Abt. f. innere med., p. 259.
8. Nauwerck u. Moritz. *Atypische Leukämie mit Osteosklerose.* Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 84, Heft 5 u. 6, 1905.
9. Nothnagel. *Über eine eigentümliche perniziöse Knochenerkrankung (Lymphadenia ossium).* Festschr. für R. Wirchow, Bd. 2, p 153, 1891.
10. Schmorl. *Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose.* Münch. med. Wochensch., p. 537, 1904.
11. Schwarz. *Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose.* Zeitschr. für Heilkunde, Bd. 22, Abt. f. path. Anat., p. 294.
12. Zahn. *Beitrage zur Geschwulstlehre, 1 Über das multiple Myelom, etc.* Deut. Zeitschr. f. Chir., Bd. 22, p. 1, 1885.

III.

Laboratorio di micrografia e batteriologia della sanità pubblica
diretto dal prof. B. Gosio

Contributo all'importanza della termoprecipitazione

nell'accertamento diagnostico della peste.

Prof. M. Pergola.

Dopochè l'Ascoli ebbe applicata, per l'accertamento diagnostico retrospettivo dell'infezione carbonchiosa, la ormai nota reazione di termoprecipitazione, questa fu estesa anche ad altre malattie infettive, per alcune delle quali anzi, e specialmente per la peste, assunse un'importanza particolare, perchè rese possibile di fare comodamente, con sicurezza, ed entro breve tempo, e quindi con molta sollecitudine, una diagnosi che prima richiedeva più giorni.

Ed invero, considerando il caso dell'infezione pestosa, che è quello su cui intendiamo richiamare l'attenzione, sia che si trattasse di accertarne l'esistenza nei muridi, sia che si avesse ad accertarla nell'uomo, era necessario ricorrere a indagini batterioscopiche, culturali e biologiche, allo scopo di giungere ad ottenere la cultura pura del germe, che a sua volta poi doveva essere identificato pel bacillo pestoso. Per espletare tale compito, anche nei casi più favorevoli e meno complicati, occorrevano dei giorni, mentre talvolta, con questo metodo, l'accertamento diagnostico non era neppure possibile, come quando, per esempio, capitavano all'esame carogne di roditori, rinvenute molto tempo dopo la morte degli animali, in stato di avanzata putrefazione, o di essiccamento, condizioni nelle quali la ricerca del germe specifico era immancabilmente destinata a fallire, perchè il bacillo pestoso, ammesso che un tempo fosse stato presente, oramai era stato senza dubbio sopraffatto e annientato.

Furono dunque molto importanti a questo proposito gli studi del Piras (1), coi quali egli dimostrò che la termoprecipitazione poteva essere applicata con notevole successo, per riconoscere l'infezione pestosa.

Ad ulteriore conferma del valore pratico di questa reazione, ritengo non inutile riferire quanto ho avuto occasione di osservare in un episodio pestoso, che ebbe breve durata.

È noto che quando la malattia assume la forma bubbonica, prelevando il materiale per l'indagine batteriologica a tempo opportuno e colle debite norme, vi si riscontra soltanto il germe specifico, che è facile quindi ottenere in cultura pura. Ma quando il materiale proviene dal polmone, sia che si tratti dell'escreato emesso dal paziente, oppure di pezzi di polmone prelevati dal cadavere, il bacillo pestoso è di solito commisto con germi estranei, che possono

(1) L. Piras. *La reazione delle precipitine come mezzo di diagnosi della peste.* L'Igiene Moderna, 1913.

ostacolarne più o meno il reperto, a seconda delle specie batteriche alle quali appartengono.

A questo riguardo merita speciale menzione il pneumococco di Fränkel, perchè pure ad esso è ricettiva, sebbene in grado minore di altre specie animali, la cavia, che più comunemente si usa come animale da esperimento per accertare la diagnosi nei casi sospetti di peste. E fu appunto il pneumococco, che rese difficile la diagnosi batteriologica nei tre casi seguenti, che formano oggetto di questa nota.

Primo caso. — In una famiglia si ammalò per prima la figlia, che presentò localizzazioni polmonari, ed il medico curante fece diagnosi di polmonite.

Poichè però la paziente venne a morte entro i primi tre giorni di malattia, e nella località si erano già verificati casi di peste a forma bubbonica, fu sospettata la natura pestosa dell'affezione, e, praticata l'autopsia, furono prelevati frammenti di vari organi, compreso il polmone. Con questi materiali furono eseguite le indagini batterioscopiche, culturali e biologiche, ma non la termoprecipitazione.

Alle indagini batterioscopiche non fu rilevata la presenza di germi che potessero essere interpretati come elementi del bacillo pestoso, mentre in grande quantità si riscontrarono forme tipicissime del pneumococco. Questo reperto cominciò a far deviare dal sospetto della natura pestosa dell'affezione, sospetto che anzi fu poi addirittura scartato, quando le prove culturali e biologiche misero concordemente in evidenza il pneumococco di Fränkel.

Secondo caso. — Dopo pochi giorni si ammalò della identica forma morbosa la madre, che aveva assistito la figlia, ed essa pure morì nel primo periodo della malattia.

Praticata anche in questo secondo caso l'autopsia e ripetute le solite indagini diagnostiche (batterioscopiche, culturali e biologiche), ma non la termoprecipitazione, si ebbe il seguente reperto:

All'esame batterioscopico dei preparati di sangue e dei vari organi, forse perchè praticato con maggiore accuratezza ed attenzione, fu rilevata la presenza di germi che potevano essere interpretati come bacilli pestosi, ma in grande prevalenza furono riscontrate forme tipiche di pneumococco. Il sospetto sulla natura pestosa dell'affezione sembrava dunque confermarsi, ma poi invece venne escluso, perchè:

1) dopo circa 24 ore di permanenza in termostato, le culture allestite direttamente dal cadavere, dimostrarono la presenza del pneumococco e non del bacillo pestoso;

2) la cavia, inoculata col materiale patologico e morta entro 24 ore dall'inoculazione, mostrò nei preparati microscopici allestiti dal sangue del cuore il pneumococco;

3) nelle culture seminate col sangue del cuore della cavia, e sottoposte ad esame dopo circa 24 ore di permanenza in termostato, fu rinvenuto il pneumococco, almeno apparentemente, in cultura pura.

Terzo caso. — Pochi giorni dopo il caso precedente, si ammalava e moriva della medesima forma morbosa il padre, che aveva assistito gli altri pazienti.

Fu di questo caso che io ebbi modo di occuparmi direttamente.

Sebbene la morte fosse avvenuta in terza giornata di malattia, all'autopsia si ebbe un reperto anatomo-patologico che tendeva piuttosto ad allontanare il sospetto di infezione pestosa, poichè si riscontrò un processo di polmonite lobare, che interessava tutto il lobo medio del polmone destro. Il lobo inferiore presentava soltanto un certo grado di iperemia e il superiore era all'incirca normale. Di interessante poi non vi era altro che pleurite fibrinosa interlobare.

Le più importanti ed appariscenti lesioni anatomo-patologiche deponevano dunque per una forma pneumococcica. Non si mancò tuttavia di intraprendere le solite indagini batterioscopiche, culturali e biologiche, ma questa volta fu praticata anche la termoprecipitazione, che dette risultati ottimi. Si ebbe infatti esito positivo quasi istantaneo coll'estratto preparato dalla milza, e un po' più tardivo, con quello del fegato e del polmone. In questo modo rimase subito accertata la natura pestosa dell'affezione, che prima era soltanto sospetta.

Intanto le altre indagini davano successivamente reperti identici a quelli del secondo caso e tendenti quindi ad escludere l'infezione pestosa. Ma in base al risultato positivo della termoprecipitazione, e al reperto di forme bacillari gramnegative e a colorazione bipolare, nelle indagini batterioscopiche, non si esitò minimamente ad affermare che in questo terzo caso si trattava di infezione pestosa, sia pure consociata a quella pneumococcica.

Ed allora, poichè i tre casi appartenevano tutti ad una stessa famiglia, ed avevano presentato all'incirca lo stesso quadro clinico ed anatomo-patologico, si venne nel convincimento che fosse dovuto trattarsi d'infezione pestosa non solo in quest'ultimo, ma anche nei due precedenti. Si ripresero perciò in esame le culture degli altri due casi, che frattanto erano state lasciate da parte, e si trovò che quelle in brodo presentavano già macroscopicamente i caratteri più tipici delle culture di peste: come tali furono poi confermate anche mediante le ulteriori opportune indagini.

Lo stesso avvenne in seguito per le culture in brodo del terzo caso, le quali tardivamente presentarono esse pure sviluppo del bacillo pestoso.

Riassumendo dunque, solo la termoprecipitazione riuscì a svelare, in primo tempo e con sollecitudine, l'infezione pestosa, che le altre indagini diagnostiche dimostrarono solo dopo più giorni.

***

Queste osservazioni inducono a qualche interessante considerazione.

Come possiamo renderci conto del reperto tardivo del bacillo pestoso?

Senza dubbio nei tre casi riferiti esisteva la simbiosi di questo microrganismo col pneumococco, ed ambedue avevano raggiunto il torrente circolatorio, esplicando la loro particolare azione deleteria sull'organismo: evidentissima quella del pneumococco nel terzo caso, ove ad esso era dovuta l'epatizzazione del lobo medio del polmone destro, nonchè la pleurite fibrinosa.

D'altra parte, come nell'invasione dell'organismo, dimostrata già dagli esami batterioscopici, questo germe non era rimasto indietro al bacillo della peste, così nelle culture prendeva su di esso il sopravvento in un primo tempo. Ma lo sviluppo e la vitalità del pneumococco, si sa, si esauriscono ben presto nei substrati artificiali di cultura, mentre il bacillo della peste è più resistente: ecco perchè questo assumeva la prevalenza sull'altro più tardivamente e si rendeva manifesto solo dopo qualche giorno.

A ciò del resto contribuiva pure la relativa scarsità del bacillo pestoso medesimo, rivelata, come ho notato, già dal reperto batterioscopico, che si aveva all'esame dei preparati allestiti direttamente dal materiale prelevato dal cadavere.

Comunque, se non si fosse praticata la termoprecipitazione, molto probabilmente anche il terzo caso, al pari degli altri due, sarebbe rimasto non accertato, perchè non è da escludersi che, dopo le prime indagini, non si fossero più riprese in esame le culture.

Ne deriva pertanto una deduzione di particolare importanza, e cioè: quando in un caso sospetto di peste (uomo od animale), il giudizio diagnostico debba essere corroborato, ed è bene che lo sia, dalle indagini culturali, e queste diano esito negativo nelle prime 24-48 ore, non si emetta subito un responso negativo, ma si attenda ancora qualche altro giorno, mantenendo le culture stesse in osservazione, poichè, come dimostrano i presenti esempi, il bacillo pestoso può non rendersi manifesto che tardivamente.

Certo questa circostanza complica in modo notevole il compito del batteriologo, qualora occorra che le indagini diagnostiche sulla peste siano continuative, come, per esempio, nei porti, ove, per una conveniente profilassi antipestosa, è necessaria la continua sorveglianza sulla popolazione murina e non di rado quindi diecine e diecine di muridi vanno esaminati ogni giorno. Ma fortunatamente anche a questo proposito molto bene ci soccorre, come ho avuto occasione di riscontrare all'atto pratico, la reazione termoprecipitante, applicata di regola, specialmente per gli animali che, per qualunque motivo, destino il sospetto di essere pestosi. Seguendo appunto questa norma, si sono potuti esaminare giornalmente parecchi muridi, e nel giorno stesso dare il responso positivo per quelli risultati infetti: ciò non sarebbe stato possibile, se si fosse dovuto ricorrere alle indagini culturali ed eventualmente a quelle biologiche.

La termoprecipitazione dunque deve entrare come indagine immancabile nella pratica della profilassi antipestosa in genere.

Ad una larga e continua applicazione della reazione inducono pure la sua rapidità e la sua semplicità.

Non mi dilungherò tanto sulla tecnica ormai nota. Solo ricorderò che l'organo preferibile per preparare l'antigene è la milza, probabilmente perchè, oltre contenere il germe in maggiore quantità, essa rappresenta il luogo ove vanno a finire in gran parte le scorie batteriche. Alla milza tuttavia si possono aggiungere porzioni di altri organi: fegato, polmone, ecc.

Il materiale, ridotto in piccoli frammenti, si introduce in una provetta, vi si aggiunge circa 5-10 volte tanto di soluzione fisiologica di cloruro di sodio,

o meglio ancora di acqua distillata, e lo si pone in bagno-maria, che si porta a ebollizione, mantenendovelo per una diecina di minuti. L'estratto così ottenuto si filtra attraverso lana di amianto, allo scopo di renderlo limpidissimo, come è necessario per potervi praticare la reazione, e quando è freddo, lo si stratifica, mediante una pipetta affilata, sopra il siero precipitante antipestoso distribuito in tubetti. Se questi sono di piccolo diametro, basta per ogni prova circa mezzo cmc. di siero, od anche meno. Non vi è quindi neppure eccessivo consumo di siero, il quale del resto si può preparare facilmente in grande quantità, immunizzando appositamente animali di grossa taglia.

Non di rado la reazione, quando è positiva, avviene entro pochi minuti a temperatura ambiente, ma per accelerarla si può ricorrere alla temperatura del termostato. Una volta iniziata però prosegue, e quindi si accentua, anche riportando i tubi a temperatura ambiente. Per l'accertamento diagnostico basta già apprezzare in modo evidente l'inizio della reazione.

Concludendo: poichè la termoprecipitazione è un prezioso mezzo di diagnosi per l'infezione pestosa, merita di essere applicata molto più largamente di quanto non si faccia, rendendo spesso superflue altre indagini più incomode a praticarsi, e che richiedono tempo non indifferente, mentre in alcuni casi è l'unica ricerca attuabile e capace di far raggiungere lo scopo.

***

Un altro punto, infine, su cui mi piace richiamare l'attenzione, è di non tralasciare mai, nelle indagini batterioscopiche, la colorazione col metodo del Gram, poichè, essendo il bacillo pestoso gramnegativo, viene per questa sua proprietà a distinguersi da tutti i germi concomitanti grampositivi. Nettissima infatti ricordo fu la differenza, così messa in rilievo, tra il bacillo della peste e il pneumococco, nei preparati relativi all'ultimo dei casi sopra riferiti, e permise di sospettare un'infezione mista pneumococcico-pestosa, confermata poi dall'esito delle ulteriori indagini.

Roma, luglio 1922.

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

(48)

Anno XXIX Roma, 1° Dicembre 1922 Vol. XXIX-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Prof. F. MICHELI, direttore

Contributo alla conoscenza dell' atassia ereditaria

Etiologia e modo di trasmissione.

Dott. PROSPERO MINO, assistente vol.

SOMMARIO. — I. ESPOSIZIONE DI UN CASO CLINICO. Varie forme di atassia ereditaria. Loro unità fondamentale. Classificazione del caso presentato tra le forme prossime al tipo Friedreich. — II. ETIOLOGIA. Necessità di accordarne la trattazione con le teorie ed i metodi odierni per lo studio dell'eredità. — *Malattie infettive acute.* Criteri che portano ad escluderle dal novero delle cause morbose. — *Sifilide.* Coesistenza di sindrome atassica e di sifilide. Osservazioni in proposito. Valutazione dei vari casi. Differenziazione anatomica, clinica, a juvantibus. Rarità di tale concomitanza. Differenze sostanziali tra atassia ereditaria e quadri analoghi da sifilide del sistema nervoso centrale. — *Alcoolismo.* Indipendenza dell'atassia ereditaria dall'alcoolismo dei genitori. Possibile, ma non dimostrata influenza dell'alcoolismo degli antenati. Inattendibilità delle osservazioni riguardanti l'azione patogena dell'etilismo acuto. — *Altri fattori esogeni.* Esclusione dall'etiologia di fattori esogeni, casualmente riscontrati. Rilievi istologici che indicherebbero la esistenza di agenti esogeni. Mingazzini ed altri

autori. — *Fattori endogeni.* Delimitazione della malattia dal punto di vista genetico. Dati anatomo-patologici. La teoria di Schaffer sull'unità istologica dell'eredo-degenerazione. L'atassia ereditaria secondo tale concezione. Ipoplasia o atrofia del sistema nervoso centrale? Valutazione dei segni di ipoplasia congenita secondo Schob. Concomitanza di anomalie morfologiche esterne. Errori nella valutazione del significato. Indipendenza delle diverse malformazioni. Individualizzazione del complesso morboso. — *Familiarità. Consanguineità.* Loro valore semeiologico non etiologico. — *Conclusione.* — III. Modo di trasmissione ereditaria. *Dominanza o recessività.* Opinioni di vari autori. Mancanza di dati documentati. Difficoltà nella raccolta del materiale. Uso di casi della bibliografia medica. — *Determinazione genealogica.* Incompletezza dei dati. Inesattezza delle conclusioni. Dimostrazione. Interpretazione dei casi di trasmissione diretta. — *Determinazione delle proporzioni mendeliane.* Nei figli di genitori sani. Calcolo errato. Calcolo col metodo dei candidati di Weinberg. Riserve circa il materiale. Calcolo col metodo di Weinberg per i dati raccolti dalla bibliografia. Risultati e loro valutazione. Proporzioni nei figli di un genitore sano e di uno ammalato. Come si trasmette la atassia ereditaria. — Bibliografia.

I. ESPOSIZIONE DI UN CASO CLINICO.

La ricchissima serie di pubblicazioni avvenute sulle atassie ereditarie e sulle loro varie forme di manifestazione clinica potrebbe far sembrare ormai superfluo comunicare l'ennesima osservazione di siffatta sindrome.

Ma alla questione delle malattie ereditarie sono state apportate tante modificazioni dalle nuove conoscenze sui fenomeni della trasmissione dei caratteri ereditari che tale problema nosologico ha assunto un aspetto del tutto diverso da quello che aveva in un tempo non ancora lontano.

Tanto maggiore è la riconoscenza dovuta all'illustre Maestro che, indicandomi l'argomento, mi ha permesso di usufruire del caso clinico, fatto oggetto di una Sua lezione nel corrente anno scolastico.

Per la cortese concessione, per l'interessamento ed i preziosi consigli di cui mi fu largo mi è grato esprimergli il mio vivo ringraziamento.

***

Maria Ven..., di anni 19, nata e residente a Torino, di professione modista. Entra in Clinica il 31 Dicembre 1921.

Dati anamnestici sulla famiglia. — La madre dell'a., di anni 55 è vivente e sana, di carattere tranquillo.

Il padre, morto 2 anni or sono per malattia polmonare acuta, era dotato di carattere molto vivace, facile all'ira. Tale natura, comune anche nei suoi fratelli, era in lui molto accentuata, così da venirgliene un nomignolo caratteristico. Il padre sposò due volte. Da un primo matrimonio (la moglie non era consanguinea) ebbe 3 figlie e 2 figli. Due figlie morirono a 3 e rispettivamente a 4 anni per tosse ferina. La figlia tuttora vivente, di anni 30, presenta carattere irascibile, soffre di accessi di natura isterica (cefalea, insonnia, bolo e chiodo isterico). I due figli viventi e sani avrebbero pure carattere piuttosto impetuoso. Uno di essi, di anni 40, manovale nell'azienda ferroviaria, fu ricoverato in ospedale nel 1918 per nevralgia coxosacrale che venne, a quanto pare, messa in rapporto con l'esistenza di sacralizzazione dell'ultima vertebra lombare.

Abbiamo potuto esaminare direttamente la figlia e questo figlio e diremo

subito che in nessuno di essi si rilevano sintomi che possano interpretarsi come manifestazioni di qualche lesione nervosa, anche iniziale. Non è stato possibile, causa dissidi famigliari, esaminare l'altro figlio, di anni 27.

Dal secondo matrimonio del padre nacque una sola figlia, la nostra ammalata. Il padre e la madre non sono consanguinei.

Ascendenti e collaterali materni. — La nonna materna dell'a., i suoi 4 fratelli ed 1 sorella ed i loro 10 figli (tutti in età adulta) non presentarono alcuna malattia nervosa.

Il nonno paterno proviene dal brefotrofio. Non ebbe a mostrare in vita nessun fenomeno morboso di natura nervosa.

La madre dell'a. ha due fratelli e due sorelle, con un totale di 12 figli che sarebbero tutti sani. Notiamo però che dei 12 figli solamente 3 hanno raggiunto o sorpassato la pubertà.

Ascendenti e collaterali paterni. — Anche qui non è stato possibile avere dati attendibili al di là dei nonni. La nonna paterna dell'a. ed i suoi 2 fratelli e 1 sorella non presentarono malattie nervose.

Del nonno paterno è ricordato il carattere vivace ed impetuoso. Mancano notizie precise sui fratelli del nonno paterno e dei loro discendenti.

I nonni paterni non erano consanguinei.

Viene escluso in modo preciso che il padre ed i nonni paterni e materni fossero alcoolisti.

Nell'insieme dunque dall'esame anamnestico, col quale è stato possibile avere dati attendibili su oltre 70 persone aventi affinità germinale coll'ammalata non si rileva nessun dato che accenni all'esistenza di forme morbose simili o analoghe a quella presentata dall'a.

Dati anamnestici sull'ammalata. — L'a. nacque a termine, dopo una gravidanza normale, da parto facilmente espletato. Sofferse le comuni malattie esantematiche dell'infanzia. Fu sottoposta ad un lieve intervento chirurgico verso i 10 anni, per un ascesso formatosi nella regione sottoascellare, ed a tonsillectomia all'età di 12 anni in seguito ad affezioni tonsillari ripetute.

Le mestruazioni, iniziate a 14 anni, furono sempre regolari per ritmo, durata e quantità.

L'a. riporta l'inizio delle manifestazioni morbose ad un anno fa (gennaio 1921) quando incominciò a notare una alterazione del senso del tatto alle estremità inferiori, senza molestie soggettive, e senza, a quanto essa afferma, disturbi di motilità. Dopo qualche settimana però si accorse di una certa difficoltà a dirigere i suoi passi, che si accrebbe durante il mese di febbraio e marzo, cosicchè l'andatura diventò incerta, irregolare, titubante, talvolta simile a quella di un ubriaco. Agli arti superiori la motilità, conservata normale per i movimenti grossolani, era però già lievemente alterata, in quanto l'a. ricorda che i fini movimenti necessari al suo lavoro potevano essere eseguiti solo col controllo della vista, e non sempre le riuscivano agevoli.

I disturbi della motilità si aggravarono piuttosto rapidamente così da renderle difficile la stazione eretta e la deambulazione senza sostegno.

Poco tempo dopo, verso il maggio, comparve vomito non preceduto da nausea, subito dopo l'ingestione di alimenti di qualunque genere, che, con periodi di tregua più o meno lunghi, persiste tuttora. Alla stessa epoca l'a. riporta pure le prime manifestazioni di periodi di arresto psico-motorio, della durata di pochi minuti, durante i quali l'a. cessa improvvisamente di eseguire qualsiasi movimento e di parlare, rimane ad occhi spalancati, fissi, conservando però il suo aspetto ilare abituale. Tali accessi finiscono di solito con una profonda inspirazione, dopo la quale l'a. ritorna allo stato normale, perfettamente orientata nel tempo e nello spazio, portando a compimento il lavoro, o il movimento al quale attendeva.

Spesso l'ammalata ha sensazione dall'inizio di tale accesso e prega di interrompere l'interrogatorio o l'esame, pronta a riprenderlo dopo pochi minuti.

I disturbi atassici andarono lentamente progredendo. L'atassia agli arti superiori si fece più accentuata, mentre la deambulazione, anche con l'appoggio di una persona, divenne assai difficile.

Nell'autunno anche la parola si fece più lenta, talora difficile, e il tono della voce si modificò per aggiunta di insolite tonalità basse.

Il vomito e gli accennati arresti psico-motori cessarono e ripresero più volte a distanza di parecchie settimane.

Esame obbiettivo. — Età apparente in accordo con quella effettiva.

Conformazione scheletrica regolare. Non esiste deviazione laterale della colonna vertebrale.

Stato generale di nutrizione buono. Cute bianco-rosea. Mucose rosee.

Pannicolo adiposo discretamente sviluppato.

Sistema pilifero regolare per disposizione e quantità. Mammelle normalmente inserite, di media grossezza, con discreta quantità di sostanza ghiandolare. Sistema delle ghiandole linfatiche sottocutanee, integro.

Non si rilevano segni riferibili a sifilide congenita.

L'esame clinico degli apparati respiratorio, cardiovascolare, digerente, urogenitale, mette in evidenza dati corrispondenti a funzionalità normale.

Esame del sangue. — Emometria (Fleischl) 75; glob. rossi 390000; gl. bianchi 5500.

Valore globulare 0,96; formula leucocitaria: leucociti neutrof. 58 %; id. eosinofili 2 %; linfociti piccoli e medi 36 %; mononucleari 4 %.

Reazione di Wassermann negativa.

Esame del liquido cefalo-rachidiano. — Il liquido fuoriesce con scarsa pressione, limpido, incolore. Contiene 2 cellule per ogni mm^3.

Reazione di Nonne-Apelt (fase I) negativa.

Reazione di Pandy negativa.

Reazione di Boveri (nei primi 7 minuti) negativa.

Reazione di Weichbrodt negativa.

Reazione di Wassermann negativa.

Esame psichico. — L'a. è orientata nel tempo e nello spazio. L'intelligenza corrisponde a quella media di persone della sua condizione. Percezione pronta, ideazione facile.

Conserva la memoria degli avvenimenti lontani e vicini e giudica con giusto criterio fatti ed evenienze riferentisi alla propria professione ed al proprio ambiente sociale.

Di carattere facilmente irascibile ed emotivo, conserva di solito atteggiamento ilare e sereno. Passa rapidamente dal riso al pianto ed appare nell'insieme cosciente del proprio stato, pur sorretta da grande fiducia di guarigione.

Talvolta ostenta quasi il proprio stato di malattia, traendone motivo per richiedere attenzioni speciali dai familiari, o dal personale di assistenza.

Si presta volentieri agli esami e alle dimostrazioni.

Più volte nella giornata, spesso più volte durante un interrogatorio od un esame presenta gli accennati arresti psico-motori di brevissima durata.

Durante la permanenza in clinica sono comparsi ripetute volte fenomeni di impotenza funzionale di qualche arto in toto o in qualche segmento di arto, limitati a determinati periodi della giornata, variabili di volta in volta.

Sensibilità. — Percepisce, differenzia e localizza esattamente stimoli tattili, termici e dolorifici applicati in ogni parte del corpo.

Riconosce con esattezza spostamenti anche lievi di arti intieri o di loro segmenti.

Non riconosce invece la forma di oggetti di uso comune col solo sussidio del tatto.

Motilità. — La musculatura degli arti superiori presenta leggiera ipotrofia, estesa uniformemente a tutti i muscoli. La palma della mano conserva ben distinte, se pur ridotte un po' di volume, le due eminenze palmari. Tonicità normale.

Anche agli arti inferiori esiste ipotrofia muscolare diffusa, ma di grado minore.

Non si rilevano contrazioni fascicolari involontarie.

I movimenti passivi degli arti e del tronco sono liberi in ogni direzione.

I movimenti attivi degli arti superiori sono sempre compiuti liberamente

ma in modo irregolare. Invitando l'a. a portare alla bocca un bicchiere, oppure a descrivere un arco di cerchio colla mano portando l'indice alla punta del naso, si rileva notevole dismetria ed atassia nei movimenti, che non aumentano sensibilmente quando l'esercizio suddetto venga eseguito ad occhi chiusi.

Rapidi movimenti successivi di pronazione e di supinazione delle mani vengono compiuti con irregolarità. I fini movimenti delle dita sono malsicuri. L'a. prova difficoltà ad abbottonare gli abiti. Non è in grado di cucire; si rifiuta di scrivere affermando di aver calligrafia non presentabile.

Invitando l'a. a stendere le braccia si osservano movimenti a scosse irregolari di media ampiezza sia in senso verticale che orizzontale. Non tremore.

La forza muscolare degli arti superiori è ben conservata.

I movimenti attivi degli arti inferiori sono assai più dismetrici che non quelli degli arti superiori. Esiste pure atassia statica. L'a. non riesce a tener sollevato l'arto destro che per pochi secondi. Spesso non riesce a sollevarlo. Come già si è ricordato, dopo qualche tempo il movimento ritorna possibile.

La forza muscolare è assai diminuita. La tonicità è un po' diminuita.

Il movimento di estensione delle dita, la flessione dorsale e l'adduzione del piede destro sono molto limitati. Il piede sinistro è mobile in ogni direzione.

Gli alluci destro e sinistro sono in costante estensione.

Riflessi.

Riflesso corneale assente.

Riflessi pupillari alla luce ed all'accomodamento presenti.

Riflesso faringeo assente.

Riflessi tendinei degli arti superiori conservati e normali.

Riflessi patellari presenti d'ambo i lati e vivaci. Non provocabili colla percussione sulla rotula o al di sopra di essa.

Riflessi achillei non provocabili d'ambo i lati.

Riflessi cutanei addominali presenti, ma deboli.

Riflessi plantari. Coll'eccitamento della pianta del piede si provoca un aumento della estensione degli alluci e un movimento a ventaglio delle dita dei piedi, più spiccato a sinistra.

Eguale risultato si ottiene colla manovra di Oppenheim e di Abadie.

Esaminando l'a. in posizione orizzontale si rileva che il piede destro è cadente e ruotato all'interno. Atteggiamento analogo, ma in grado meno pronunciato presenta il piede sinistro. La pianta di entrambi i piedi è fortemente incavata.

L'a. non si regge in piedi se non sorretta saldamente da due persone.

L'andatura è barcollante, l'arto destro viene sollevato con difficoltà e lasciato ricadere pesantemente, l'arto sinistro viene lanciato disordinatamente ora in avanti ora lateralmente e battuto fortemente in terra. Nello sforzo per conservare la posizione verticale e per procedere si rilevano movimenti disordinati e asincronici del tronco e degli arti.

Mettendo l'a. in posizione seduta non si rilevano oscillazioni del tronco.

L'a. non riesce a sollevarsi dalla posizione supina, tenendo le braccia incrociate.

La parola è lenta, ma non veramente scandita. Il tono della voce è piuttosto basso, monotono, con timbro nasale.

Conservate le funzioni degli sfinteri.

Occhi. Bulbi oculari liberamente mobili in ogni direzione. Il movimento è uniforme, senza interruzioni. L'a. riesce a mantenere fermi i bulbi in ogni direzione. Pupille rotonde, eguali in media apertura.

Miopia di alto grado (12 diottrie). Visus (dopo correzione del vizio di refrazione) 7/10 a destra e 8/10 a sinistra. Campo visivo (dopo correzione) per il bianco, normale all'esplorazione grossolana. L'esame preciso è reso incerto dalla aprosexia dell'a. e per il succedersi di frequenti arresti psico-motori.

Esame oftalmoscopico. — (Prof. Mosso, della Clinica Oculistica). — Calibro vasale delle arterie e delle vene apparentemente normale in entrambi gli occhi.

Pupille marcatamente pallide senza segni di processo infiammatorio.

***

I dati dell'esame obbiettivo che abbiamo ricordato mettono così in evidenza un certo numero di manifestazioni di natura chiaramente pitiatica (vomito, arresti psico-motori senza perdita di coscienza, impotenza muscolare passeggiera, ecc.) che si devono considerare come fenomeni accessori, sovrapposti e con ogni probabilità indipendenti da un altro ben diversamente importante complesso sintomatologico a base organica.

È questo rappresentato dalla atassia statica e dinamica degli arti inferiori e in minor grado degli arti superiori, dalla andatura barcollante, tabetocerebellare, dalla ineccitabilità dei riflessi rotulei, dalla presenza del fenomeno di Babinski bilateralmente, dalla ipocinesi dell'arto inferiore destro, dal piede cavo e in posizione equino-vara più accentuata a destra ma pur evidente anche dal lato opposto, dalla alterazione della parola, dalla asinergia cerebellare, dalla assenza di nistagmo, dalla assenza dei riflessi achillei, dalla presenza dei riflessi rotulei, dei riflessi pupillari. L'inizio in giovane età, la progressione continua, la mancanza di ogni segno di infezione luetica o di alterazioni infiammatorie del sistema nervoso centrale rilevabili coll'esame del liquido cefalo-rachidiano permettono di ricondurre la forma morbosa presentata da questa a. alla categoria delle atassie ereditarie ed in modo particolare a quelle che vanno sotto il nome di morbo di Friedreich.

Il quadro sintomatologico che fin dal 1863 il Friedreich con intuizione geniale, alla quale nulla toglie l'osservazione di Ladame (« ingenious rather than well founded ») separò dal complesso delle forme di tabe dorsale colle quali era fino allora confuso e che dal Brousse venne poi indicato con il nome di malattia di Fr. è stato oggetto di estese ricerche, che hanno sempre più precisato i contorni di tale forma morbosa.

Non è nostro intendimento di richiamare le numerose discussioni svoltesi in proposito nè i motivi che condussero la maggior parte degli autori ad ammettere che il quadro nosologico stabilito dal Friedreich corrisponda nelle sue linee generali ad una reale unità morbosa, con manifestazioni però molteplici.

È necessario invece ricordare che verso il 1893 il P. Marie ritenne di poter separare sulla base di alcune particolarità sintomatologiche e anatomiche rilevabili in certi casi di atassia ereditaria, un complesso morboso caratteristico, ben distinto da quello descritto da Friedreich.

L'epoca era favorevole alla innovazione, sia per la tendenza di quei tempi alla scomposizione analitica di quadri clinici che le progressive scoperte anatomo-patologiche dimostravano dovuti a substrati materiali molteplici in sedi diverse, sia per la importanza troppo accentuata che la scuola neurologica francese veniva attribuendo a singole manifestazioni sintomatiche nella delimitazione e nella diagnosi delle malattie nervose.

La sindrome del Marie indicata col nome di atassia cerebellare entrò così, specialmente per opera degli autori francesi, nella patologia medica come una particolare forma morbosa distinta dalla malattia di Friedreich.

È però opportuno non nascondere che il Marie stesso, pur ritenendo giustificata la separazione del quadro da lui individualizzato, esprimeva il dubbio se le due forme non fossero dal punto di vista della patologia generale più vicine l'una all'altra di quanto potessero lasciarlo credere a prima vista le divergenze sintomatologiche e anatomiche.

L'onesta riserva del Marie doveva trovare in seguito la sua più ampia giustificazione nelle osservazioni di molti autori, e specialmente nei reperti anatomo-patologici resi più precisi e più completi grazie ai perfezionamenti della tecnica istologica.

Risultò così chiaro che una differenza sostanziale non era rilevabile nella essenza fondamentale del processo morboso, non solo, ma che la diversità dei vari casi clinici era solo apparente, che essi cioè rappresentavano solo gradi diversi di un'unica alterazione anatomica fondamentale, manifestantesi con una prevalenza di alcuni sintomi piuttosto che di altri a seconda della sua casuale estensione o prevalenza in determinati segmenti dell'asse cerebro-spinale.

Nessuna giustificazione restava così alla forzata separazione di alcuni casi estremi in una sindrome particolare di eredo-atassia cerebellare.

Il Bing distinse ancora una forma di eredo-atassia spino-cerebellare e il Mingazzini una forma cerebro-cerebello-spinale nella quale coesistono alterazioni psichiche. Il Mingazzini insiste però sulla impossibilità di una netta distinzione tra queste varie forme di manifestazioni di uno stesso processo fondamentale e in un recente lavoro in collaborazione con Giannuli lumeggia criticamente i motivi che adducono ad una tale opinione. Questi sono stati anche riportati dal Piccioni, e a queste pubblicazioni rimandiamo per maggiori particolari in proposito.

Oggi appare infatti assicurato che esistano tutti gli stati intermedi tra queste varie forme, sia clinicamente che anatomicamente, e che la variabile eventuale sintomatologia clinica non dipende da processi diversi, non da lesioni anatomiche di diversa natura, ma da differente estensione e localizzazione di uno stesso processo patologico, che ripete le stesse origini, che va soggetto alle stesse modificazioni progressive e che costituisce l'essenza della malattia.

Il caso che abbiamo riferito pur presentando segni di interessamento del cervelletto (asinergia cerebellare, andatura da ubriaco all'inizio della sintomatologia) può essere piuttosto ravvicinato alle forme del tipo Friedreich, per quanto alla sintomatologia già ritenuta propria di questa malattia facciano difetto la scoliosi e persistano invece i riflessi rotulei. Ma è noto ormai che le cosidette serie di Soca e di Schultze hanno un valore relativo, e che la presenza o la mancanza di uno dei tanti segni cosidetti caratteristici delle varie forme non ha significato di esclusione.

Poichè l'interesse nostro si rivolge prevalentemente in questo caso alla considerazione dei fattori etiologici non crediamo di dover qui ricordare quanto ancora recentemente è stato da varie parti estesamente svolto nei riguardi della sintomatologia clinica e del coordinamento dei vari sintomi con le variabili lesioni anatomiche. (Ved. 49, 29, 4).

II. ETIOLOGIA.

Nell'opinione concorde di tutti gli autori la malattia di Friedreich, la eredo-atassia cerebellare e le forme intermedie vengono riportate all'influenza si può dire esclusiva di fattori endogeni, cioè a fattori ereditari, e il nome di atassia ereditaria è tuttora adoperato per indicare l'insieme di queste forme morbose.

Ma il concetto di malattia ereditaria ed i criteri che devono essere di guida nel giudizio sulla ereditarietà o meno di un complesso morboso sono oggi assai diversi da un tempo.

La trattazione clinica delle malattie ereditarie non può più oggi essere scompagnata dalla considerazione dei progressi fatti in questi ultimi anni dalla dottrina della eredità in biologia e dei metodi che si devono seguire per lo studio dei fenomeni ereditari nell'uomo.

Per la conoscenza di questi argomenti, ormai indispensabile, rimandiamo ad altri lavori (161, 162, 165) ed alle indicazioni bibliografiche ivi raccolte.

In questi ultimi tempi però, da parti diverse, sono stati considerati tra i momenti etiologici di queste malattie fattori esogeni, di natura tossico-infettiva, se anche non più decisamente specificati, cosicchè conviene esaminare se sia conveniente conservare la denominazione di ereditario al complesso sintomatologico che è compreso nel nome di atassia ereditaria o se eventualmente dati di fatto finora ignorati debbano portare ad una diversa obbiettivazione dell'importanza del fattore eredità nella etiopatogenesi di queste malattie.

Vediamo quindi quale sia il valore etiologico di alcuni gruppi di fattori esogeni, più comunemente considerati come possibili agenti etiologici.

Malattie infettive acute. — Non dovrebbe sembrare cosa degna di grande rilievo il fatto che nell'anamnesi di molti individui affetti da atassia ereditaria sia possibile trovare l'indicazione di una delle malattie esantematiche tanto frequenti nell'infanzia. Data la universalità, si può dire, di tali malattie, sarebbe se mai cosa sorprendente se proprio in questi ammalati dovesse constatarsi in modo sicuro la assenza delle comuni malattie dell'infanzia. Nè il rapporto cronologico abbastanza stretto che alcuni autori hanno potuto rilevare tra una data malattia acuta e l'inizio dei fenomeni di atassia ha un significato decisivo a tale riguardo.

Come è ben noto, nulla è meno sicuro che la determinazione da parte dell'ammalato o dei suoi parenti del periodo di inizio di una serie di fenomeni morbosi che, come nella atassia ereditaria e in molte altre malattie nervose, hanno un inizio subdolo, povero di sintomi grossolani e richiamanti l'attenzione del paziente o dei suoi familiari. Quando per il progredire della malattia la fenomenologia morbosa si rende manifesta, allora è spontaneo il rievocare tutti i piccoli o grandi processi patologici che si sono svolti nel tempo precedente, per averne motivo di interpretazione etiologica, che soddisfi il bisogno istintivo dei profani di rendersi ragione delle cause di malattia.

Di qui le espressioni tanto frequenti. « Dopo quella malattia è stato sempre male ». Non si è rimesso più dopo la scarlattina, ecc.

Spesso accade invece che la maggior attenzione rivolta all'individuo sofferente per una malattia acuta, o l'intervento del medico, da questa determinato, porti al rilievo di fenomeni morbosi di altra natura, e vengano a coincidere così e la malattia acuta e la conoscenza della malattia nervosa.

Per questi motivi l'affermazione che processi infettivi abbiano importanza nella etiologia della malattia di Friedreich non ha grande valore, di fronte alla estrema rarità colla quale le comuni malattie dell'infanzia sono seguite da atassia.

Nè la possono evidentemente fornire i casi osservati, p. es. da Starr, di una famiglia in cui furono colpiti dalla malattia di Friedreich solamente i fratelli che avevano sofferto di scarlattina, contro i quali stanno osservazioni opposte di Kollarits e tutti quei numerosi casi di malattie simili che non decorrono con tali postumi. Nè le osservazioni raccolte da Demoulin (22 casi), da Schoenborn (42 casi), hanno un significato che si allontana dalla semplice concomitanza casuale.

Per la etiologia si devono quindi escludere senz'altro le malattie esantematiche, e le malattie acute comuni dell'infanzia. È possibile che per quanto riguarda la patogenesi delle atassie ered. tali processi morbosi non siano indifferenti, ma non è qui il luogo per tenerne conto. Oltre alle malattie esantematiche sono state da qualche autore ritenute agenti causali di queste forme morbose le infezioni acute più comuni. È noto che microorganismi di vario genere possono fissarsi nel sistema nervoso centrale producendovi lesioni, a decorso acuto e cronico, multiformi. Che un meccanismo simile si verifichi di frequente nessuno può affermare e in realtà i casi che clinicamente presentassero una fenomenologia molto vicina alla atassia ereditaria e nei quali la lesione fondamentale dipendesse realmente da processi infiammatori successivi alla localizzazione di microorganismi patogeni nel sistema nervoso centrale, sono assai scarsi. Un caso è stato comunicato da Concetti.

Ma oltre al fatto della rarità di una tale etiologia, bisogna considerare che le lesioni presentate in tali casi erano nettamente e chiaramente infiammatorie, si trattava di mieliti, di encefaliti infettive, che simulavano bensì una atassia ereditaria, ma che rientravano appunto nella larga e molteplice serie dei processi infiammatori del sistema nervoso centrale.

Sifilide. — Assai più importante è il problema della sifilide nella etiologia dell'atassia ereditaria.

Beninteso qui vogliamo riferirci solamente all'azione diretta del contagio sifilitico dell'individuo ammalato, non a quella (ved. 163) della influenza idiocinetica, o blastoftorica della sifilide. In altre parole occore stabilire se la sifilide possa dare luogo di per se stessa a una vera atassia ereditaria. E diciamo sifilide in generale, in qualunque tempo della vita intra- o extrauterina abbia potuto avvenire l'infezione, per quanto sembri ovvio che la sua azione dannosa possa esercitarsi più intensamente quanto più precocemente abbia avuto luogo il contagio. In realtà nella maggior parte dei casi di atassia ereditaria osservati in individui luetici, si trattava di sifilide congenita.

Le comunicazioni di casi di atassia ereditaria nei quali esistevano segni sicuri di infezione luetica per lo più congenita, scarsi un tempo, sono andati via via aumentando, come pure sono state consegnate nella bibliografia medica parecchie osservazioni di atassia ereditaria in discendenti di genitori sifilitici, con o senza manifestazioni di lue congenita.

Pur senza tener conto del caso di Auscher (1893), che secondo Schultze sarebbe un caso volgare di tabe in una prostituta o dei due casi di Verhoogen (1891), la madre dei quali presentò 5 aborti, rientrano in questa categoria il caso II di Soca (1888), figlio di un tabetico; quello di Dreyer-Dufer (1896), accompagnato da corioretinite, atrofia del nervo ottico, paralisi del m. retto interno di destra, quello di Medin (1898), osservato in un bambino senza segni di lue, ma figlio di padre sifilitico, quello di Starr (1898), quello di Paravicini (1901), il caso descritto da Rossi, in cui però è contestato se appartenga al m. di Fr. da Schultze e da Perusini (1904).

Uno dei casi (Charles P.) descritti da Raymond (1898), era figlio di un paralitico progressivo. (Si sarebbe però contagiato di sifilide a malattia di Fr. già inoltrata).

Nel caso di Beco (1903) la madre era sicuramente luetica.

Bouché (1907) ha riferito di 3 casi di m. di Fr. in fratelli affetti da lue congenita.

Segni sicuri di sifilide congenita si riscontravano nei 4 fratelli descritti da Bayet (1908), 3 dei quali presentavano un quadro clinico di m. di Fr. ed uno invece solo sintomi iniziali.

Manifestazioni cutanee sifilitiche, esiti di coroidite e lesioni luetiche del midollo furono trovate nell'ammalata studiata da Giannelli (1908).

Reazione di Wassermann positiva nel siero di sangue presentava il caso di Strakosch (1909), positiva nel liquido cerebro spinale quello di Cramer (1909).

Schob in successive comunicazioni (1912-1913-1921) ha reso noto tre casi di Fr. sulla base di sifilide congenita, di uno dei quali dà un interessante e completo studio istologico, che avremo ancora occasione di ricordare.

Oppenheim (1913) parla di quadri clinicamente assegnabili alla m. di Fr. dovute a lesioni del sistema nervoso centrale da lue congenita. Osservazione analoga è stata fatta da Claude e Rouillard (1913).

Spiecker (1914) ha osservato una famiglia di 4 figli, dei quali 2 ammalati di Fr. con Wassermann positivo nel sangue, positivo pure in uno senza sintomi di malattia, negativa in un altro sano. Negativa nel padre, negativa-dubbia nella madre. Massalongo (1917) comunica un caso, da lui interpretato come m. di Fr., in un luetico congenito.

Pinard (1921) ha presentato un caso che, pur avendo reazione di Wassermann negativa nel siero di sangue, egli ritiene di dover considerare congenitamente luetico, perchè la madre e gli altri fratelli hanno reazione più o meno positiva.

Taddei (1921) ha pubblicato un'osservazione di atassia ereditaria in un

individuo con segni di lue congenita e reaz. di Wassermann positiva nel sangue.

A. Dufour (1921) ha riferito estesamente il decorso clinico di 3 casi di eredo-atassia cerebellare su base luetica. (Wassermann positiva nel sangue). (In un solo caso esame del liquido cefalo-rachidiano, Wassermann negativa, 7-9 linfociti per mmc. Nonne I negativa).

Un caso di malattia del Fr. di natura sifilitica con linfocitosi, aumento dell'albumina e reazione di Wassermann positiva nel liquido cefalo-rachidiano è stato pubblicato da Urechia e Mihalescu (1921).

Nell'insieme dunque un numero, caso più caso meno, assai scarso in confronto alla estensione della casistica della atassia ereditaria, e che ha tanto maggior significato in quanto la tendenza generale degli autori è sempre stata quella di dare un gran peso a tutti gli stati patologici degli ascendenti, che sembravano atti a portare luce nella etiologia delle malattie ereditarie in genere. E la sifilide occupava tra questi il primo posto, insieme all'alcoolismo. La maggior parte inoltre delle osservazioni pubblicate porta l'espressa indicazione della assenza di lue nei genitori. Senza tener conto quindi della maggior o minor esattezza della diagnosi, pur ammettendo come vere forme di Fr. tutte quelle accennate, si deve concludere che la concomitanza dei due fenomeni è per lo meno molto scarsa.

La Olénoff (1903) che, in accordo colle idee anche allora prevalenti nella scuola francese, nella sua tesi è andata alla ricerca di tutti i possibili agenti di eredità similare, di trasformazione, diretta, collaterale, atavica, diatesica, fisica, midollare, cerebrale, alcoolica, tubercolare, ecc., nota espressamente l'assenza completa (in realtà oggi tra i suoi casi qualcuno potrebbe entrare nel gruppo in parola) di osservazioni che riguardino la sifilide congenita.

P. Marie e Thiers in quattro casi di Fr. hanno trovato reazione di Wassermann negativa. Anche recentemente il Bergman, che in una serie di osservazioni di Friedreich ha eseguito la reazione di Wassermann (in 12 casi sul sangue e in 8 sul liquido cefalo-rachidiano) ha sempre avuto risultati negativi (salvo forse in un caso in cui la reazione sul sangue parve dubbia).

Negativi pure furono i risultati ottenuti nel nostro caso sia sul sangue che sul liquido cefalo-rachidiano.

Manca così uno dei criteri più importanti per ammettere un reale rapporto di causa ed effetto tra sifilide e atassia ereditaria.

L'opinione che parecchi autori in tempi più o meno lontani (P. Marie, Bayet, ecc.) hanno espresso circa la importanza della sifilide nella etiologia del m. di Friedreich hanno precisamente un valore di opinione personale, senza poter essere confortati dall'appoggio di dati di fatto per lo meno statistici. Evidentemente data la non eccessiva rarità di individui ammalati di atassia ereditaria e la diffusione non indifferente della sifilide nella popolazione in generale, non dovrebbe essere difficile che una parte degli atassici sia anche luetica. Non è qui il caso di insistere sulla necessità di tener presente che il valore etiologico di un qualunque agente esogeno sta, in mancanza di

dati più significativi, in diretto rapporto colla frequenza della sua concomitanza con un dato complesso sintomatologico. Che una tale concordanza esista tra atassia ereditaria e sifilide non ci pare possibile ammettere.

Ma di fronte alla conoscenza di casi clinicamente interpretati come atassia ereditaria, nei quali la presenza di sifilide è fuori dubbio, sorge il quesito sui rapporti tra i due dati di fatto. Si tratta cioè di atassia ereditaria vera in individui affetti da lue, si tratta quindi di una coincidenza di due malattie diverse in uno stesso individuo, oppure si deve ritenere che il quadro che ci è dato osservare in tali ammalati sia realmente dovuto alla sifilide, vale a dire che esistano lesioni sifilitiche del sistema nervoso vere e proprie manifestantesi con sintomatologia di atassia ereditaria ?

Le opinioni dei diversi autori non sono concordi.

Marie, Bayet, Nonne, Müller ammettono, come si è accennato, l'etiologia luetica. Cerletti e Perusini ritengono senz'altro dimostrata la influenza della sifilide congenita dalle osservazioni del Bayet, come pure sulle loro traccie ad eguale conclusione viene il Dufour. Il Giannelli, pur riscontrando anatomopatologicamente un quadro nettamente diverso da quello dell'atassia ereditaria, giunge ad analoga conclusione.

L'ammettono pure, con qualche restrizione, Mingazzini e Giannuli.

Ma già l'Oppenheim ha rilevato che non è possibile parlare in tali casi, p. e. in quelli troppe volte citati di Bayet, di atassia ereditaria vera, ma di quadri clinici che assomigliano a quelli della atassia ereditaria.

Abbiamo già detto che il caso di Rossi non appartiene, secondo l'opinione di Schultze e di Perusini, alla atassia ereditaria, come non vi appartiene forse quello di Massalongo, da interpretarsi piuttosto, con Dufour (125), come una forma di tabe giovanile. L'Oppenheim parla dei suoi 3 casi, più sopra accennati, come di casi simili al Fr. e tenta di dare qualche criterio da seguire nella differenziazione clinica (lesioni del nervo ottico e dei muscoli oculari, inizio acuto, periodi di aggravamento e di miglioramento, attacchi apoplettiformi ed epilettiformi).

Nè il caso di Dreyer-Dufer ha col quadro della atassia ereditaria qualcosa di più di una lontana rassomiglianza.

Il Taddei stesso poi ritiene il suo caso analogo a quelli di Bayet, e come quelli trova quindi posto nella serie dei cosidetti quadri Friedreich simili, categoria che, pur rispondendo ad una necessità di classificazione a scopo clinico, è necessariamente favorevole alla riunione delle forme più disparate.

Ma i casi di Schob, Giannelli, Spiecker non sembrano clinicamente distinguibili da una vera atassia ereditaria se non per un particolare, cioè per la presenza di lue congenita. In verità un importante criterio diagnostico dovrebbe pur ritenersi quello ad juvantibus dato il concetto della patogenesi delle lesioni sifilitiche del sistema nervoso, quando però la terapia sia razionalmente condotta per un periodo di tempo sufficientemente lungo.

I casi di Dreyer-Dufer, di Schob sono particolarmente istruttivi a questo riguardo, per il miglioramento notevole ottenuto colla cura antisifilitica.

Quando un quadro clinicamente simile ad una atassia ereditaria viene modificato dal trattamento antisifilitico difficilmente, crediamo, dovrebbe esserne conservata l'assegnazione al gruppo delle atassie ereditarie a decorso progressivo inesorabile e indifferente, per quanto consta finora, agli interventi terapeutici.

Noi crediamo che tali casi debbano considerarsi come espressione di processi di sifilide a localizzazione varia nel sistema nervoso centrale, e come tali essere tenuti distinti dalle vere forme di atassia ereditaria.

Ad aiutare la discriminazione di questa questione è stato fatto ricorso all'esame istologico. E di qui parrebbe debba venire la soluzione. Le osservazioni accuratamente condotte in questi ultimi anni hanno portato un notevole contributo alla conoscenza della istopatologia della atassia ereditaria e delle lesioni luetiche del sistema nervoso, permettendo fin d'ora di considerare da un punto di vista più preciso anche i rapporti tra le forme di vera atassia ereditaria e quelle che ne simulano solamente l'aspetto clinico.

È possibile cioè dall'esame delle alterazioni istologiche riconoscere se il processo morboso che sta alla base di una sintomatologia clinica di atassia dipenda da sifilide? Posto così il problema non è di facile soluzione quando si ricordi che le alterazioni produttive infiammatorie su base luetica mancano di aspetto caratteristico (Lubarsch). Ma un dato di fatto può tuttavia portare, quando sia presente, un elemento decisivo di diagnosi, ed è la constatazione nelle parti alterate del sistema nervoso dell'agente infettivo della sifilide. Non è qui il caso di svolgere la questione della patogenesi delle malattie nervose da sifilide e della non meno famosa meta o parasifilide.

La constatazione dell'agente infettivo stesso nei più vari focolai delle tipiche forme che un tempo erano comprese in tale gruppo rende sempre più giustificata l'opinione di chi ritiene che non si tratti in tali forme di fenomeni tossico-degenerativi, ma di vere lesioni infiammatorie dovute alla presenza dello spirochete. La concezione dei tossici metasifilitici ha finito il suo tempo (Jakob).

Ciò abbiamo ricordato perchè se nei casi di paralisi infantile giovanile, che per alcuni aspetti si avvicinano clinicamente alle atassie familiari (Dufour), è stata eseguita la ricerca degli spirocheti con esito positivo nel sistema nervoso centrale, ciò non è avvenuto per quanto riguarda i casi di atassia ereditaria nei quali altri dati parlavano per l'esistenza di lue congenita, ad eccezione del caso di Schob, ma con esito negativo.

È possibile quando manchi la constatazione di spirochete nelle porzioni alterate del sistema nervoso centrale stabilire se le lesioni siano dovute egualmente alla sifilide ?

In altre parole è possibile, in base a quanto si conosce finora, stabilire quadri istologici diversi per la atassia dovuta a sifilide, e per la atassia da causa endogena, veramente ereditaria?

Alcuni autori (Sträussler, e in parte anche Schaffer) pensano di no, mentre Bielschowsky afferma che i due processi sono ben distinguibili, partico-

larmente per la irregolarità della diffusione delle lesioni luetiche di fronte al carattere nettamente sistematico presentato da quelle che sono espressione di un fatto veramente ereditario.

Schob avendo rilevato che la concordanza in ogni punto dell'esame istologico di un individuo (ammalato di atassia ereditaria), figlio di un paralitico progressivo, e di un altro caso, con Wassermann positivo nel sangue, con il quadro descritto da Bielschowsky crede di non poter escludere in modo assoluto la possibilità che la lue dia luogo ad una degenerazione primaria sistematizzata, tipica delle forme di atassia ereditaria.

Pur convenendo con lo Schob che ulteriori ricerche potranno dare maggiori schiarimenti in proposito, vogliamo rilevare che nel primo caso di Schob la reazione di Wassermann risultò negativa ripetute volte sul sangue e sul liquido cefalo-rachidiano, come negative furono le altre ricerche nel liquido cefalo-rachidiano, e che solamente il fatto della paralisi progressiva del padre non è forse sufficiente motivo per assegnare il caso in parola alla forme di atassia di natura luetica. Anche nel secondo caso poi la esistenza di lue è assicurata dalla reazione di Wassermann positiva nel liquido cefalo-rachidiano ma non è del tutto sicuro, lo avverte l'A. stesso, che si tratti di lue congenita. Il che nel caso particolare, data l'epoca precoce di inizio della sintomatologia atassica, potrebbe non essere indifferente.

Perciò noi crediamo che i casi di Schob possano piuttosto considerarsi tali da appoggiare l'opinione di Bielschowsky sulla diversità fondamentale delle lesioni istologiche delle malattie nervose ereditarie da quelle di origine sifilitica.

Nel caso di Giannelli poi la differenza del quadro istologico era evidente per la presenza di fatti di meningo-encefalo-mielite e per i caratteri delle lesioni dei cordoni posteriori, che ricordavano i reperti della tabe iniziale e avanzata.

Concludendo non pare che i casi descritti come atassia ereditaria in individui sifilitici debbano essere considerati come appartenenti al quadro clinico compreso in tale denominazione. La differenziazione clinica deve essere ricercata con i criteri indicati dall'Oppenheim e particolarmente nel modo rapido dell'inizio e del decorso a remissioni, ed appoggiata coi risultati dell'esame sierologico del sangue e del liquido cefalo-rachidiano, e di un sufficiente trattamento terapeutico specifico.

L'etiologia della malattia di Friedreich riceve così, non fosse che in un senso negativo, una delimitazione più precisa.

Accenniamo ancora, richiamandoci a quanto abbiamo detto altra volta trattando in generale la questione della etiologia delle malattie ereditarie (ved. 165) che anche nella etiologia della atassia ereditaria l'eventuale influenza della sifilide dei genitori nel produrre, per mezzo di supposti tossici, alterazioni delle cellule sessuali che, per un meccanismo di blastoftoria o di idiocinesi, diano luogo nei discendenti diretti o lontani alle lesioni del sistema nervoso che stanno alla base della atassia ereditaria si deve ormai ritenere assai poco probabile, ad ogni modo non provata.

La constatazione che la frequenza colla quale si ritrova la lue negli ascendenti di individui affetti da atassia ereditaria non è certo superiore a quella presentata da individui indenni da tale malattia, rende del tutto insostenibile il concetto che nella etiologia della atassia ereditaria la lue abbia importanza come fattore idiocinetico e la conferma, di cui avremo modo di trattare in seguito, della ereditarietà di questa forma morbosa esclude la possibilità che si tratti di blastoftoria, i cui prodotti non sono, come sappiamo, affatto ereditari. Egualmente nessun appoggio viene dalla considerazione statistica all'opinione che la sifilide della madre possa determinare squilibrii nutritivi, circolatori del feto durante la vita intrauterina così da impedire la formazione regolare del sistema nervoso.

Poichè si tratta di una malattia che nella sua lesione fondamentale è ereditaria, costituzionale, così non è possibile riferire la sua etiologia a cause che sappiamo essere capaci di modificare solo la condizione, non la costituzione dell'organismo individuale.

Alcoolismo. — Più facile è, tenendo conto della relativa importanza dell'alcool nella etiologia delle malattie ereditarie (ved. 165), escludere per quanto riguarda l'atassia ereditaria l'influenza dell'alcoolismo di uno dei genitori, tanto più riferendoci al modo probabile di trasmissione della atassia come carattere recessivo (ved. in seguito).

Circa all'alcoolismo degli antenati la decisione è meno sicura. Oggi appare dimostrata, per lo meno sperimentalmente, la possibilità di una vera azione idiocinetica dell'alcoolismo cronico, ma nell'uomo non si può andare, per ora, al di là di una conclusione tratta per analogia dai dati sperimentali.

Nell'anammesi dei malati di atassia ereditaria è frequente l'indicazione di alcoolismo cronico degli antenati, ma non è meno frequente la indicazione precisa, che esclude perentoriamente tale evenienza.

Cosicchè appare assai difficilmente attendibile la opinione espressa da parecchi autori sulla importanza etiologica dell'alcool in questa malattia.

Bisogna però rilevare che le considerazioni, che oggi ostacolano la accettazione pura e semplice di quanto è stato affermato in materia di influenza etiologica dell'alcool nelle malattie ereditarie, non erano e non potevano forse essere prospettate nel tempo passato, quando le concezioni sui fenomeni dell'eredità erano assai diverse. Perciò anche i giudizi pronunziati sull'alcool nell'etiologia della atassia ereditaria perdono quasi ogni valore.

Il fatto prevalente dell'alcoolismo nel padre rende più facile anche l'esclusione della probabilità che momenti condizionali materni durante lo sviluppo del feto nell'utero, che abbiamo già ricordato a proposito della sifilide, abbiano a ritenersi causa delle lesioni caratteristiche e fondamentali del sistema nervoso.

Nè ricordiamo, se non per confermare quanto già altrove abbiamo detto (ved. 165), l'affermazione fatta dalla madre nel caso p. e. di Friedreich (fam. Suesse) che il concepimento sarebbe avvenuto sempre durante l'ubbriachezza del padre. Anche ammessa l'esattezza di una simile affermazione, è chiaro che

tale fatto acquisterebbe un significato solamente quando fosse possibile paragonarlo con precisi rilievi statistici sulle conseguenze di evenienze simili (che non devono poi essere molto rare) ma che non si rendono rintracciabili per la mancanza di ogni fenomeno morboso nei discendenti, che richiami l'attenzione sulle particolari condizioni che avrebbero accompagnato il concepimento.

Altri fattori esogeni. — È stato attribuito un significato etiologico più o meno grande anche a parecchi altri fattori provenienti dall'ambiente, senza che però si possa affermare che tali concetti siano sopportati da dati di fatto di qualche valore. Per lo più si tratta di casi isolati o rari nei quali è stato possibile rilevare con l'anamnesi la presenza di influenze patogene di vario genere, sulla base delle quali i vari autori hanno presentato le diverse concezioni etiologiche, circondandole chi più chi meno da prudenti restrizioni.

Ricordiamo le intossicazioni più varie dei genitori, la tubercolosi paterna e materna, i traumi, anche di guerra (!) il surménage sessuale dei genitori (!), la pellagra, ecc.

La rarità stessa colla quale si riscontrano questi diversi agenti esogeni nella numerosa serie di osservazioni ormai conosciute sta ad indicare una coincidenza fortuita, priva di ogni rapporto di causa ed effetto, cosicchè appare giustificato togliere loro ogni preciso significato ai fini della determinazione etiologica della atassia ereditaria.

***

Manca adunque a tutt'oggi la conoscenza di fattori esterni i quali siano capaci di riprodurre, tutte le volte che vengano ad agire su un individuo umano, lesioni del sistema nervoso che si rendano manifeste con quell'insieme di caratteristiche cliniche, proprie del quadro dell'atassia ereditaria.

Ma di più manca la conoscenza di fattori esterni di natura patologica la cui presenza sia necessaria anche solo secondariamente. Non è noto cioè che esistano fattori esogeni particolari la cui influenza appaia indispensabile perchè anche solo su determinati individui, particolarmente disposti, abbia a svolgersi il quadro morboso.

Tutti i fattori esogeni che abbiamo ricordato non appaiono avere, data la scarsità della loro frequenza nel totale delle osservazioni cliniche finora eseguite, un valore patogeno più grande, agli effetti della produzione della atassia ereditaria, di quello che abbiano i numerosi altri stimoli ordinari e comuni, che su ogni essere vivente si esercitano.

Dalla revisione delle modalità colle quali sono stati messi in evidenza appare giustificato ritenere che si tratti solamente di coincidenza di azioni tossiche, infettive, dell'ambiente su individui, ammalati per altri motivi. Nessun criterio statistico permette di assegnare ad uno piuttosto che all'altro di tali fattori esogeni un significato etiologico qualsiasi. Che ad essi spetti valore nella patogenesi della malattia è possibile, ma non è qui il caso di parlarne.

Secondo alcuni autori invece il concetto della importanza etiologica di fat-

tori esogeni troverebbe un appoggio preciso nella istologia della atassia ereditaria.

Il Mingazzini, che si è occupato estesamente dell'argomento, in un primo lavoro col Perusini e in una recente pubblicazione col Giannuli, ritiene che non si tratti di una malattia veramente sistematica e che strette analogie istologiche permettano di considerare la malatia di Fr. come una varietà di sclerósi pseudosistemica.

Si avvicinerebbe quindi anche forse per quanto riguarda l'etiologia alle sclerosi multiple.

La m. di Fr. farebbe quindi parte di quel grande gruppo di sclerosi del sistema nervoso centrale, che sono caratterizzate da reazione gliale da interpretarsi come reazione a processi irritativi dovuti a stimoli infettivi o tossici (ormoni compresi).

A questo concetto egli arriva perchè le alterazioni delle fibre nervose presentano una distribuzione a focolaio con topografia prevalentemente vasale, per la constatazione di alterazioni anche meningee, di lesioni vasali (infiltrazione nucleare dell'avventizia, enormi spazi perivasali, processi degenerativi di tutte le tuniche, dei vasi arteriosi con degenerazione ialina). Egli dà grande importanza alla proliferazione gliale e tende a considerare la lesione delle cellule nervose piuttosto come secondaria, che come primaria.

Un concetto che in parte si avvicina a quello di Mingazzini è stato esposto da Foix e Trétiakoff in una comunicazione riassuntiva sui risultati dell'esame di 8 casi di m. di Fr., di eredo-atassia cerebellare e di paraplegia spastica.

Essi ritengono che la sistematizzazione sia solo apparente. Si tratterebbe di una alterazione diffusa del nevrasse che porta ad una lesione massiva radico-midollare nel m. Fr., ad una lesione Gowers-cerebellare nella er.-at. cerebellare, ad una lesione dei fasci laterali nella paraplegia spastica.

Perciò tenendo conto della diffusione del processo, delle multiple lesioni di origine infiammatoria o vascolare (che F. e T. avrebbero trovato nei loro casi sotto forma di piccoli focolai nella sostanza bianca del cervelletto di natura ischemica o di cicatrici superficiali della corticale con caratteri di necrobiosi da trombosi delle arterie radiali del cervello ecc.) essi credono che si debbano considerare le malattie familiari come la conseguenza di alterazioni ad andamento progressivo dovute ad una tossi-infezione (1).

Risulterebbe adunque dalle estese e dettagliate comunicazioni di Mingazzini come da quelle riassuntive dei due AA. francesi la opportunità di tener conto della possibilità che fattori esogeni formino parte precipua della etiologia delle atassie ereditarie.

Dobbiamo però rilevare che per ora tale opinione ha trovato scarso seguito.

(1) Gli AA. citati aggiungono «probabilmente intrauterina, di origine ereditaria». È appena necessario notare che, dopo quanto si è detto, la qualifica di ereditaria non spetta affatto alla trasmissione di agenti tossico-infettivi di qualsivoglia genere dalla madre al feto, durante la vita intrauterina.

FATTORI ENDOGENI. — Escluso pertanto il concetto che agenti esogeni riconoscibili possano dar luogo ad una vera atassia ereditaria, occorre vedere se sia possibile riportare sicuramente l'etiologia di tale malattia a fattori endogeni. È necessario cioè considerare se la qualifica di ereditaria spetti realmente a tale complesso morboso, è opportuno vedere se siano dimostrabili le qualità che oggi si ritengono proprie dei caratteri ereditari.

Richiamandoci a quanto abbiamo già avuto occasione di esporre precedentemente è necessario per prima cosa delimitare esattamente la malattia dal punto di vista della eredità.

Quando si dice atassia ereditaria si intende significare un quadro clinico nel quale, come abbiamo detto, le forme individuate come m. di Fr., come eredo-atassia cerebellare di P. Marie e, se si vuole, come atassia cerebro-cerebello-spinale di Mingazzini, di atassia cerebello-spinale di Bing, rappresentano gradi e modi diversi di estrinsecazione.

Ma poichè si può considerare ereditaria una malattia solamente quando essa rappresenti la manifestazione di uno o più fattori ereditari, occorre vedere se esista e quale sia il complesso organico che costituisce il fondamento del determinato carattere morboso, quale sia cioè e che cosa l'anomalia (funzionale od organica) che, pervenendo per via ereditaria ad un dato individuo, si manifesta con la forma morbosa particolare.

Per stabilire il fondamento della atassia ereditaria dal punto di vista della sua trasmissione ereditaria, quale sia, per dirlo in altre parole, il carattere particolare che viene determinato da uno (o più) fattori ereditari, quale sia cioè quello che con espressione approssimativa se anche non del tutto esatta si dice il gene della malattia, occorre conoscere quale sia la base anatomo-patologica di questa malattia.

Quando il Friedreich separò dalla schiera delle atassie spinali il quadro che poi col suo nome restò nella patologia, la tecnica anatomo-patologica non era peranco, specialmente poi per quanto riguardava le fini lesioni del sistema nervoso, molto progredita.

E la conoscenza completa o che parve completa della malattia atassia ereditaria non venne raggiunta che parecchi decenni più tardi.

La conclusione di numerosi contributi si può riassumere così:

La lesione istologica della atassia ereditaria consiste in alterazioni del midollo spinale, e del cervelletto, prevalenti le prime nelle forme di m. di Fr., le seconde nell'eredo-atassia di P. Marie.

La constatazione frequente della piccolezza di volume vuoi del solo midollo, vuoi del solo cervelletto, vuoi di entrambi venne interpretata come ipoplasia, come arresto di sviluppo congenito e le lesioni istologiche considerate come degenerazioni primarie dipendenti con meccanismo patogenetico vario (senescenza precoce, abiotrofia, consumo, ecc.) dalla primitiva anomalia di sviluppo.

Vale a dire che la concezione generalmente accettata riportava l'atassia ereditaria ad una malformazione congenita del sistema nervoso, particolarmente del midollo e del cervelletto, ed alla insufficiente funzione ed al più fa-

cile logorio di tali parti congenitamente deboli e scarsamente capaci di sopperire alle richieste normali del lavoro fisiologico.

Ammessa l'esistenza di una ipoplasia congenita del midollo o del cervelletto, ne deriva che quanto si trasmette è precisamente la disposizione ad un insufficiente sviluppo di tali parti. Il fondamento dell'atassia ereditaria consisterebbe quindi in un gene, in un fattore ereditario il quale comporta una particolare anomala morfologia di una parte determinata del sistema nervoso.

Ma si è fatto di più. Come già osservava il Jendrassik le degenerazioni midollari dovevano essere una conseguenza necessaria di una anomalia di centri superiori.

I risultati sempre più precisi ed estesi, anche nei casi di mal. di Fr. clinicamente puri, avevano richiamato l'attenzione sulla quasi costante presenza di alterazioni della grandezza anche del cervelletto, cosicchè la ipoplosia cerebellare primitiva parve sempre più essere il carattere principale dell'atassia ereditaria.

Il concetto della primitiva ipoplasia congenita e della susseguente degenerazione primaria del cervelletto e del midollo parve trovare nuovo appoggio dalla constatazione, per lungo tempo unanime, che le lesioni istologiche rilevate sia nel cervelletto che nel midollo appartenevano esclusivamente alla serie dei fenomeni degenerativi primari, che mancava ogni accenno a lesioni infiammatorie, che quindi dovesse ritenersi assicurata la mancanza di stimoli patogeni capaci di provocare i fenomeni ritenuti indizio di processi flogistici.

Questo concetto, ipoplasia centrale congenita, assenza di fenomeni infiammatori, costituiva e costituisce secondo molti autori il criterio fondamentale per la distinzione di malattie ereditarie, endogene in generale del sistema nervoso.

A questo proposito è opportuno accennare ad una importantissima serie di pubblicazioni colle quali Schaffer, direttore dell'« Hirnforschungsinstitut » di Budapest da parecchi anni va portando un contributo originale al problema della istologia delle malattie nervose ereditarie.

Prendendo le mosse dal concetto stabilito dal Jendrassik della eredo-degenerazione (ed abbiamo già accennato (165) alla inopportunità di tale espressione) lo Schaffer volle ricercare se indipendentemente dalle diverse manifestazioni cliniche che tanti punti di contatto facevano prevedere tra le diverse malattie cosidette eredo-degenerative, esistevano istologicamente caratteri differenziali tra le varie forme, oppure se a tutte le varie malattie ereditarie fosse comune un processo fondamentale unico. Non possiamo qui esporre minutamente i dettagli che portarono l'A. alle conclusioni, che sono assai interessanti.

Lo Schaffer crede di poter affermare che il fatto essenziale nelle diverse malattie nervose ereditarie non consiste nelle alterazioni dei vari fasci o sistemi di fibre, ma in alterazioni di cellule nervose, dalle quali dipendono i fasci stessi.

Caratteristiche isto-patologiche delle lesioni eredo-degenerative sono secondo lo Schaffer le seguenti:

1° Degli elementi costitutivi del sistema nervoso centrale vengono colpiti da una degenerazione progressiva soltanto quelli ectodermici, mentre i mesodermici restano integri.

Viene cioè colpito tutto ciò che è nervoso o nevroglico, mentre tessuto connettivo e vasi non prendono nessuna parte attiva nel processo.

Vi sarebbe cioè una elettività del processo morboso per gli elementi ectodermici, che lo Schaffer chiama scelta del foglietto embrionale (Keimblattwahl).

2° Non tutti gli elementi ectodermici vengono però colpiti. Esiste una scelta di sistemi (Systemwahl). Ammalano cioè regolarmente prima gli elementi più giovani filogeneticamente e ontogeneticamente.

3° Esiste una ulteriore elettività filogenetica nel senso che il processo degenerativo presenta una estensione diversa da caso a caso, che segue la segmentazione embrionale. Si può così distinguere una diffusione al telencefalo, al romboencefalo, al midollo spinale, che possono però esser tra di loro variamente combinati.

4° Il processo suddetto si svolge su un terreno anormale, contraddistinto da alterazioni o arresti di sviluppo che si manifestano con segni macroscopici (anomalie di natura antropoide delle circonvoluzioni) e microscopici (anomalie della citotettonica e nella citomorfologia delle cellule nervose, sottigliezza delle fibre nervose, anomalie di forma, eterotopia, polinucleosi delle cellule della glia, oltre a strutture disarchitettoniche varie).

Così il quadro della cosidetta eredo-degenerazione sarebbe unico clinicamente ed anatomicamente, caratterizzato da quella che lo Schaffer chiama determinante qualitativa, cioè l'elettività per i tessuti ectodermici più recenti filo- e ontogeneticamente, dalla determinante estensiva cioè la diffusione del processo corrispondente alla segmentazione filogenetica, e dalla determinante di intensità cioè dal grado della rapidità e profondità della forma degenerativa.

Ciò che caratterizza secondo Schaffer un processo eredo-degenerativo è pertanto solamente la qualità del processo stesso, mentre la forma individuale cerebrale, cerebellare, spinale, combinata, ecc. è dovuta alla determinante estensiva e la rapidità del decorso alla determinante di intensità.

Le malattie ereditarie sono strettamente sistematiche, bilaterali, e costantemente di genesi gangliocellulare.

Anche nella forma cronica le lesioni degenerative delle fibre nervose dipendono da una affezione iniziale delle cellule nervose, non da una lesione primaria delle fibre nervose come pensava lo Schmaus e neanche da una ipoplasia congenita della fibra nervosa indipendente dallo stato della cellula come il Merzbacher aveva espresso colla denominazione di aplasia assiale data ai casi da lui studiati.

Il concetto fondamentale che risulta dagli interessantissimi lavori di Schaffer, tralasciando le obbiezioni che si possono fare tra l'altro contro alla estensione della inopportuna espressione di eredo-degenerazione e sui suoi possibili fattori etiologici, è dunque il seguente.

La indagine istologica ha messo in chiaro che alla base di tutti i quadri

morbosi ereditari del sistema nervoso, cioè di tutte le malattie nervose ereditarie esiste una particolare disposizione costituzionale dell'ialoplasma ectodermico alla degenerazione, variamente localizzata nei varii casi, a velocità di decorso varia. Questa differenza nella rapidità potrebbe essere messa in rapporto con una diversità di grado dell'anomalia fondamentale, cioè colla costituzione (chimica) dell'ialoplasma.

Ammessa la teoria di Schaffer si verrebbe dunque per quanto riguarda la questione della atassia ereditaria alle conclusioni seguenti.

Sulla base di un sistema nervoso centrale, nel caso particolare di un cervelletto originariamente ipoplasico o in stato di sviluppo incompleto, cosa di cui farebbero fede malformazioni citotectoniche e anomalie grossolane nella forma delle circonvoluzioni, si stabilisce un processo degenerativo iniziantesi alle cellule nervose con lesioni particolari dell'ialoplasma, che si limita agli elementi di origine ectodermica, che colpisce le parti filogeneticamente più giovani e si accompagna a degenerazioni sistematiche di fasci nervosi vari.

Per quanto riguarda le anomalie congenite del cervelletto e le loro caratteristiche istologiche lo Schaffer si richiama particolarmente alle pubblicazioni di Brun, della scuola di v. Monakow.

Ma ricerche e considerazioni che recentemente lo Schob ha presentato sembrano dover rendere meno sicuro il quadro così disegnato.

Seguendo il Bielschowsky lo Schob ritiene che si tratti di una malattia sistematica.

Egli considera in accordo con Bielschowsky il processo istologico come una degenerazione primaria progressiva cronica degli elementi nervosi con successiva iperplasia nevroglica, che conduce ad una sclerosi e rimpicciolimento degli organi.

Egli ritiene impossibile che si tratti di un processo infiammatorio locale, e di una locale lesione vasale.

Conferma i due tipi di degenerazione parenchimatosa cerebellare istituiti dal Bielschowsky.

Il tipo di degenerazione cerebello-fugale, caratterizzato dalla degenerazione delle cellule di Purkinje e dei loro cilindrassi ed accompagnata da lesione e scomparsa delle cellule a cestello dello strato molecolare.

Il tipo di degenerazione cerebello-petale caratterizzato dalla scomparsa delle cellule muscoidi e rampicanti ed accompagnato dalla degenerazione dell'apparato di associazione sensitiva dei granuli.

A proposito però del significato e dell'origine dell'anormale piccolo volume del cervelletto lo Schob con una critica serrata e precisa osserva che, pur ammettendo che i dati di fatto osservati dal Brun circa le disgenesie cerebellari siano giusti, la interpretazione dei reperti non appare esatta.

Secondo lo Schob non è dimostrato che esista realmente una persistenza dello strato granuloso esterno come anomalia di sviluppo, come non è facile accettare senz'altro l'interpretazione data dal Brun e da altri (Vogt e Azwazuroff) che le alterazioni di forma e di posizione delle cellule del Purkinje stiano a significare lesioni di sviluppo della corteccia cerebellare.

Specialmente lo spostamento di cellule del Purkinje dalla loro sede normale verso o nello strato molecolare deve essere considerato, quando sia riscontrabile in poche cellule non molto alterate morfologicamente, come una condizione normale, mentre quando le cellule spostate sono molte e alterate, contratte, si tratta, secondo lo Schob in modo sicuro, di fenomeni patologici secondari.

Così la base istologica della anomalia congenita dell'arresto di sviluppo verrebbe a mancare.

Dunque riassumendo la concezione che riporta la lesione fondamentale dell'atassia cerebellare — dalle forme tipiche di Fr. a quelle tipiche di eredità atassica cerebellare con tutti gli stadi intermedi — da una sede primitivamente cerebellare con lesioni successive di diversi sistemi di fasci di fibre nervose appare oggi quella più rispondente alle indagini istologiche.

Due interpretazioni opposte vengono invece presentate per spiegare la diminuzione di volume che presentano il cervelletto e il midollo.

Per gli uni si tratta di ipoplasia congenita, per gli altri di sclerosi secondaria.

A noi pare che il concetto che più risponde alle cognizioni attuali sia il seguente.

Il fenomeno principale e fondamentale che caratterizza il gruppo di malattie nervose compreso nel nome di atassie ereditarie è dato dalla lesione degenerativa primaria delle cellule nervose di determinati segmenti del sistema nervoso centrale, alla quale fa seguito la degenerazione dei fasci di fibre che ne dipendono direttamente o indirettamente.

Il segmento prevalentemente colpito è il cervelletto nelle sue porzioni filogeneticamente e ontogeneticamente più giovani.

Se l'istituirsi di processi degenerativi dipenda da ipoplasia di sviluppo o da disposizioni speciali indipendenti dall'arresto di sviluppo stesso non è possibile per ora affermare.

Bisogna anzi a questo proposito ricordare che il concetto che mette come base della atassia ereditaria una anomalia di sviluppo di porzioni diverse dell'asse cerebro spinale, espresso dal Massalongo già nel 1885, è tuttora assai diffuso.

A conforto di tale opinione sono state rilevate tra l'altro da parecchi autori (Lannois e Porot, Causot, Letulle e Vaquez, ecc.) la presenza contemporanea di altre anomalie di sviluppo, di altre anomalie morfologiche. La loro importanza pareva decisiva in un tempo in cui fioriva il concetto della eredità degenerativa e la assoluta e necessaria concomitanza di anomalie morfologiche diverse sembrava attributo indispensabile della eredità degenerativa, e ne costituiva anzi la base teorica fondamentale.

Colla conoscenza della indipendenza dei caratteri nella trasmissione ereditaria col riconoscimento dei fenomeni della maturazione sessuale e della fecondazione e più di tutto colla scoperta della separazione dei caratteri, il criterio della concomitanza di malformazioni di altri organi, p. es. del cuore,

non porta, come già abbiamo avuto occasione di rilevare, appoggio di qualche valore alla supposta esistenza di una malformazione congenita del sistema nervoso. Solamente quando si possa dimostrare che si tratti di caratteri uniti da fenomeni di correlazione o di pleiotropia il concetto suesposto avrebbe la dignità semeiologica, chefinora gli è stata senz'altro attribuita.

L'aver trovato alcuni casi di malattia di Fr. con malformazioni congenite cardiache (Aubertin) non porta nessun appoggio alla concezione che l'atassia sia dovuta ad anomalia morfologica.

Nessun dato di fatto permette di ritenere che il carattere ereditario — malformazione congenita del sistema nervoso — sia costantemente legato al carattere ereditario — anomalia congenita del cuore — nessun dato di fatto indica che il fattore ereditario che determina una delle due anomalie determini sempre anche l'altra, nessuna constatazione permette di affermare che i due caratteri accennati non siano del tutto indipendenti uno dall'altro e come tali seguano nella trasmissione ereditaria le norme di tutti gli altri caratteri ereditari.

Nè vi sono motivi per ritenere che la lesione morfologica primitiva, p. es. del sistema nervoso, porti come conseguenza secondaria quella cardiaca. Lo stesso si dica per le malformazioni scheletriche.

Neanche sotto questa forma, sotto cioè l'aspetto di una correlazione funzionale per cui una determinata anomalia morfologica del sistema nervoso influendo sullo sviluppo di una determinata porzione dell'organismo, vi determinerebbe anomalie tipiche, indizio quindi sicuro della coesistente lesione nervosa, con la quale concezione si è cercato di spiegare alcune osservazioni più antiche sui rapporti tra morfologia e sistema nervoso, è possibile accettare le idee in proposito sostenute dagli Autori citati.

La presenza quindi di una ipoplasia di una data parte del corpo rilevabile all'esame esterno non può essere senz'altro ritenuta indizio di una concomitante ipoplasia del sistema nervoso centrale, nè se ne possono avere elementi che confortino la supposizione di ipoplasia di altri organi.

Perciò la decisione sulla esistenza o meno nei casi di atassia ereditaria di una ipoplasia congenita di parti determinate del sistema nervoso centrale non può avvenire che coll'esame anatomo-patologico.

Abbiamo già accennato però alle obbiezioni recentemente sollevate sulla interpretazione dei segni ritenuti tipici della ipoplasia.

Ora sia che si voglia conservare l'ipotesi della ipoplasia primitiva congenita, sia che si consideri invece come fenomeno principale la degenerazione primaria della sostanza nervosa con successiva diminuzione di volume, un concetto sembra oggi assicurato. Quello che, in accordo con le idee già tanto tempo addietro espresse da Senator e da lui sostenute nella nota discussione con Schultze, considera come sede principale della malattia il cervelletto.

L'individualità morbosa dal punto di vista dello studio dell'eredità sarebbe così chiaramente definita. Se, come afferma lo Schaffer, la lesione istologica fondamentale è unica in tutte le forme nervose ereditarie, se tutte le

varie modalità cliniche sotto le quali esse si manifestano trovano la loro interpretazione nella diversa localizzazione ed estensione del processo degenerativo anatomico, bisogna ammettere che la specificità delle manifestazioni cliniche così diverse e apparentemente così distinte e ben individuate dipende da cause che ci sfuggono e che non sono rilevabili con l'esame istologico, bisogna ammettere che le modificazioni che si riscontrano all'esame microscopico sono l'espressione uniforme di particolarità biologiche proprie di alcune parti del sistema nervoso. Non dunque il fatto in sè della tendenza alla ipoplasia, conservando questa ipotesi, non il fatto in sè della tendenza delle cellule nervose a presentare i fenomeni degenerativi discussi da Schaffer, ammettendo questa opinione deve essere considerato il carattere che si eredita, ma la disposizione di un dato organo, nel nostro caso il cervelletto, alla ipoplasia, ma la disposizione delle cellule del cervelletto a quella particolare alterazione morbosa. Ciò che si trasmette quindi ai discendenti degli individui affetti da atassia ereditaria è un fattore ereditario che comporta una particolare anomalia costituzionale del cervelletto.

Individualizzato così il complesso ereditario è possibile ricercare se esso realmente presenti le qualità proprie dei veri caratteri ereditari, se cioè esso segua uno dei modi di trasmissione conosciuti, se sia cioè possibile rilevare con metodi adatti proporzioni tra fratelli ammalati e fratelli sani che corrispondano a quelle mendeliane.

Vedremo in seguito che in realtà è possibile su questa base dimostrare che l'atassia ereditaria si comporta come una vera malattia ereditaria.

Per ora teniamo conto di questo dato che reca un importantissimo contributo alla concezione della dipendenza della atassia ereditaria da fattori endogeni. A vero dire basta questa constatazione per assicurare che si tratta di malattia dovuta a fattori endogeni, costituzionali, ereditari.

Familiarità. — Vogliamo tuttavia ricordare altri dati che possono servire di ulteriore appoggio a detta constatazione.

È stata da tempo notata la frequenza familiare delle diverse forme di atassia ereditaria. Ma anche (ved. 165) per questa malattia il criterio della familiarità è stato più volte falsamente applicato.

Fissi nell'idea che l'eredità fosse la familiarità, molti autori hanno risentito come una difficoltà la mancanza di parecchi casi di malattia nella famiglia o nel parentado di un ammalato. I casi cosidetti sporadici sono stati incentivo non indifferente alla ricerca di fattori etiologici esogeni, e precipuamente alla formazione della teoria infettiva.

Occorre tuttavia ricordare che alcuni studiosi avevano chiaramente riconosciuto che pur in mancanza di familiarità si dovevano egualmente considerare ereditari anche i casi isolati, per la completa affinità che clinicamente e anatomo-patologicamente essi presentavano con i casi più tipicamente familiari.

Oggi sappiamo quale sia il valore della familiarità, e come debba essere considerata (ved. 165). Il fatto stesso che in alcuni casi essa è presente e in altri manca serve per quanto riguarda l'atassia cerebellare ad appoggiare il

concetto della ereditarietà della malattia, cioè della sua dipendenza da fattori endogeni.

Consanguineità. — Un'altra conferma della importanza assoluta e predominante del fattore costituzionale, ereditario nella etiologia delle atassie ereditarie è dato dalla constatazione che nelle famiglie di tali ammalati si trovano molto spesso matrimoni tra consanguinei.

Ricordiamo per esempio i casi di Bäumlin, Cerletti e Perusini, Frey, Hübscher, Mingazzini e Giannuli, Moody, Palmer, Rankin, Kollarits, Heide, ecc.

Non ci nascondiamo che l'enumerazione dei soli casi positivi ha scarso valore e che una rappresentazione esatta della importanza dei matrimoni tra consanguinei si può avere solamente col paragone tra la percentuale di tale fenomeno nella popolazione in generale e quella della stessa percentuale delle famiglie con ammalati di atassia ereditaria contenute nella stessa popolazione. Ma poichè il fatto della frequenza altissima di unioni fra consanguinei negli ascendenti di ammalati di atassia ereditaria è ormai pacifico non è il caso di insistervi.

Anche per l'atassia ereditaria vale quanto già abbiamo osservato sul significato della consanguineità.

Quando il fenomeno della maggior frequenza di un dato carattere patologico, di una malattia ereditaria nei discendenti di unioni tra consanguinei non poteva venire interpretato se non come una conseguenza diretta della affinità germinale dei genitori, quando cioè si pensava che indipendentemente dalla struttura individuale, il fatto dell'unione fra consanguinei fosse di per sè dannoso per i discendenti, veniva sempre ricordata nell'etiologia dell'atassia ereditaria anche la consanguineità dei genitori. Non è il caso di insistere più a lungo su quanto abbiamo altra volta (161, 162) osservato, che cioè nei figli possono trovarsi solamente le disposizioni ereditarie che siano state trasmesse dai genitori, che nulla di ciò che non esisteva nel plasma germinativo dei genitori viene trasmesso ai discendenti, e che nessun dato di fatto per ora permette di ritenere che le unioni di individui consanguinei abbiano a decorrere in modo diverso da quello di tutti gli altri organismi.

La consanguineità nei genitori di individui affetti da atassia ereditaria non può quindi più essere considerata un fattore etiologico della malattia come ancora recentemente qualche autore afferma (p. es. Heide). Solamente nel caso che la unione di due individui consanguinei desse luogo per il fatto esclusivo della consanguineità alla particolare malattia sarebbe giustificato attribuire un significato etiologico alla consanguineità. Ma non la affinità germinale, ma il fatto che uno o l'altro dei genitori contiene nel proprio plasma germinativo la disposizione recessiva che determina questa malattia, è la causa vera della manifestazione di questa nei discendenti. Ma qualunque unione di individui che abbiano tale struttura, anche senza essere consanguinei, ha o può avere le stesse conseguenze. Che sia più facile trovare in consanguinei disposizioni ereditarie eguali è un'altra questione, che non modifica affatto la impossibilità di considerare come fattore etiologico ciò che non è se non un fe-

nomeno che aumenta la probabilità che abbia a verificarsi il meccanismo etiologico fondamentale.

***

L'etiologia della atassia ereditaria deve dunque anche oggi, malgrado qualche opinione che accenna alla possibilità dell'intervento precipuo di fattori esogeni, essere ricondotta alla particolare disposizione morbosa di alcuni segmenti del sistema nervoso centrale, cioè a fattori endogeni, costituzionali, ereditari.

Si tratta cioè di una vera malattia costituzionale, ereditaria, che dipende dalla presenza nel plasma germinativo dell'individuo ammalato di una coppia allelomorfa che determina il particolare carattere morboso. La causa per cui in un individuo si manifesta la malattia è dunque da ricercare nella trasmissione ereditaria di cui vedremo in seguito i particolari.

Ma come abbiamo già osservato, riportare l'etiologia della atassia ereditaria alla eredità rappresenta un primo passo nella soluzione del problema etiologico.

Sarebbe necessario per la soluzione completa conoscere con sicurezza quali sono le cause per cui origina quella particolare struttura idioplasmatica che determina un tale complesso morboso.

Quanto abbiamo detto altrove trattando il problema in generale (ved. 165) conserva tutto il suo valore anche per la questione dell'atassia ereditaria, nè abbiamo finora dati di qualche significato che permettano di decidere se il processo di idiocinesi che ha portato o porta alla formazione dei fattori ereditari determinanti questa malattia sia da mettere in rapporto con l'influenza di agenti esogeni o con improvvise mutazioni da causa ignota del plasma germinativo.

III. MODO DI TRASMISSIONE.

Dominanza o recessività. — Ad assicurare il concetto che si tratti veramente di una malattia ereditaria, oltre ai dati già accennati è necessario determinare se essa segua uno e quale dei meccanismi noti di trasmissione ereditaria.

Nel rinnovarsi dell'interesse per gli studi sui fenomeni dell'eredità non potevano certamente essere trascurate le varie forme di atassia tipo Friedreich o P. Marie e forme affini, che da tempo, con maggiori o minori limitazioni venivano considerate come ereditarie.

E infatti alcune pubblicazioni di questi ultimi anni accennano più o meno rapidamente a tale problema.

C. Crouzon (1911) dice che l'atassia ereditaria cerebellare di P. Marie ha

tendenza a presentare un carattere di dominanza, mentre la malattia di Friedreich sarebbe più irregolare nella dominanza.

Plate (1913) colloca il m. di Friedreich tra le malattie che si trasmettono come carattere recessivo.

Dresel (1917) distingue una forma atipica dell'atassia ereditaria che si trasmette come dominante, e una forma tipica (m. di Friedreich) che segue la trasmissione dei caratteri recessivi; Brugsch (1918) e Kraus (1919) riportano questa classificazione.

Heide (1919) accenna alla utilità del concetto di recessività secondo Mendel per l'interpretazione della diffusione della m. di Fr. in uno o in più membri di una famiglia, ma, per un complesso di considerazioni che qui non è il caso di esaminare, non va più lontano.

Siemens (1921) considera l'eredo-atassia cerebellare talora dominante e la mal. di Friedreich talora dominante, talora recessiva, talora anche consessuale recessiva.

Lenz (1921) ritiene che la mal. di Friedreich sia recessiva, e che la eredo-atassia cerebellare sia dominante.

Bergman (1921) ritiene probabile per la m. di Fr. la trasmissione come carattere recessivo, e per la eredo-atassia cerebellare come carattere dominante.

Nella totalità quindi opinioni abbastanza discordi.

Vediamo se è possibile avere oggi indicazioni che permettano di dare un sicuro giudizio sulla questione.

La maggior parte degli AA. citati non indica le vie per le quali sono pervenuti alla rispettiva conclusione, nè dà notizie sul materiale che ne ha formato la base. Solamente il Dresel dice di avere esaminato molti alberi genealogici ricavati dalla bibliografia medica e calcola le proporzioni col metodo dei fratelli, di Weinberg.

Il Bergmann poi tien conto solamente delle famiglie di propria osservazione.

Richiamando quanto già altra volta (163, 164) abbiamo avuto occasione di esporre sulla applicazione pratica delle leggi dell'eredità all'uomo dobbiamo escludere che i risultati suddetti abbiano un valore, che vada al di là di una pura e semplice probabilità.

E ciò perchè l'osservazione di una sola famiglia o di casi cosidetti spiccatamente illustrativi non permette affatto il riconoscimento sicuro del meccanismo dell'eredità (salvo il caso particolarissimo di matrimonio tra due portatori dello stesso carattere recessivo ed anche in tal caso poi solamente come criterio negativo), e perchè l'uso del metodo dei fratelli al materiale raccolto da Dresel non è affatto giustificato, nè i risultati acquistano con ciò un significato più preciso (ved. anche Weinberg (216)).

La ricerca del modo di trasmissione ereditaria è difficile nell'uomo, ma lo è assai più in argomento di malattie nervose e mentali, che meno di tutte si prestano a questi studi.

E ciò per la difficoltà di delimitare esattamente e sicuramente che cosa

debba intendersi per carattere morboso ereditario, di che cosa cioè debba studiarsi la trasmissione ereditaria, e per la incertezza sulla possibilità che quadri analoghi a quelli delle malattie nervose in esame possano essere simulati esclusivamente da agenti esogeni, indipendentemente quindi da ogni eredità.

A questi ostacoli abbiamo già accennato precedentemente, perchè essi si fanno sentire in tutto il loro valore anche nello studio della eredità dell'atassia ereditaria.

A seconda che si ritenga doversi considerare e la malattia di Friedreich e l'eredo-atassia cerebellare di P. Marie e la atassia cerebro-spinale di Mingazzini come vere malattie indipendenti, diverse le une dalle altre, cioè come se ciascuna di esse avesse dignità di vero carattere ereditario, oppure che si considerino come manifestazioni solo gradualmente diverse di una anomalia costituzionale unica, cioè come espressione fenotipica diversa di uno stesso genotipo, saranno diversi i criteri di selezione, pur da un materiale per ogni altro lato inoppugnabile, degli individui da conteggiare nel calcolo.

E quando il problema della sistematica nosologica è di soluzione incerta è assai difficile fare qualche cosa più che prudenti tentativi tenendo conto delle diverse possibilità.

Noi abbiamo riferito rapidamente più sopra che il concetto oggi prevalente, malgrado l'opinione anche recente di qualche autore, è quello che si può chiamare unitario.

Su questa base considereremo in appresso il modo di trasmissione delle atassie ereditarie, escludendo naturalmente tutti quei casi che presentano analogie cliniche con queste malattie, ma che possono essere con maggiore o minore sicurezza messe in rapporto etiologico con fattori esogeni (sifilide, tumori, processi infettivi, ecc.).

Terremo conto cioè solamente di quei casi nei quali l'etiologia appaia riconducibile esclusivamente o prevalentemente a fattori endogeni.

Ma un altro grave ostacolo è quello del materiale. Perchè i risultati riguardanti le proporzioni fra fratelli sani e fratelli ammalati siano attendibili, è necessario che i dati statistici vengano raccolti esaminando tutta la popolazione di una data regione o un campione esattamente rappresentativo.

In caso diverso numerose cause di errore (dovute alla selezione) falsano completamente i risultati.

Ma raccogliendo le osservazioni comunicate nella bibliografia medica le cause di errore aumentano ancor più, così da togliere quasi ogni valore alle conclusioni ricavate da tali calcoli. Ciò specialmente quando si tratti di fenomeni, che esclusivamente nel fatto della eredità trovano l'incentivo alla pubblicazione. È naturale che lo stimolo a comunicare una osservazione di un fenomeno supposto ereditario sia stato per il passato tanto maggiore quanto più appariscente era il numero dei casi in una stessa famiglia, considerandosi appunto questo il criterio più importante per il giudizio sulla ereditarietà o meno di un carattere. Se si riuniscono i casi di tal genere si avranno conclusioni apparentemente precise e che naturalmente dovettero sembrare convincenti e di-

mostrative, e che tanta importanza purtroppo ebbero nel dare al concetto di tara ereditaria, di degenerazione della famiglia, un significato, che oggi appare inesatto.

Per quanto però riguarda le atassie ereditarie una certa neutralizzazione di tale causa di errore può essere data dal fatto che, indipendentemente dalla esistenza o meno di eredità, per il grande interesse che ha sempre accompagnato tali forme morbose, sono stati oggetto di studio e di pubblicazione moltissimi casi anche isolati in una famiglia. Perciò lo squilibrio dovuto alla preponderanza nella bibliografia dei casi con molti ammalati, per quanto non eliminato, si deve considerare in parte diminuito.

Un'altra causa di errore interviene ancora nello studio di materiale bibliografico ed è la incompletezza delle notizie fornite nella famiglia degli ammalati. Appunto perchè il caso veniva comunicato per motivi che non erano lo studio dell'eredità, le notizie sui fratelli spesso mancano o sono incomplete, raramente poi viene indicata l'età precisa dei fratelli sani, non sempre quale sia il posto nella serie delle nascite. Ciò in modo speciale nei casi isolati. Questo fatto è forse quello che più di tutti rende inutilizzabile gran parte del materiale bibliografico per studi esatti e precisi sulla trasmissione ereditaria.

Abbiamo tuttavia creduto conveniente ricercare se, pur da un materiale così raccolto, potessero aversi dati sul modo di trasmissione delle atassie ereditarie che, senza essere del tutto precisi, potessero però dare qualche indicazione più attendibile di quelle derivate da singole osservazioni.

Come si è detto, il materiale è stato raccolto ricercando nella bibliografia che ci è stata accessibile, i casi che potessero rientrare nella categoria delle atassie ereditarie, così come le abbiamo delimitate (escludendo quelli che fossero stati contestati quanto alla loro appartenenza a tale categoria da un punto di vista clinico o anatomo-patologico) e nei quali, come già si è avvertito, non fosse riconoscibile l'esistenza di agenti etiologici esogeni.

Per quanto riguarda il numero totale dei fratelli di ogni famiglia non abbiamo considerato quelli morti in tenera età o quelli viventi, ma dei quali fosse possibile ritenere che avessero un'età inferiore ai 10 anni. Naturalmente con ciò bisognerebbe ritenere che tutti quelli viventi e sani al momento dell'osservazione abbiano continuato ad essere sani, come pure bisogna ammettere che quelli morti in età giovanile, senza presentare sintomi di malattie nervose non ne avrebbero ugualmente presentati se fossero vissuti più a lungo. Evidentemente sono queste altrettante cause possibili di errore, che però, data la natura del materiale non è possibile risolvere con i metodi precisi che a tale scopo sono stati indicati (Tavole di morbilità, di mortalità, ecc.).

Modo di trasmissione dominante o recessiva. — Abbiamo visto che alcuni autori parlano di forme di atassia che si trasmettono come caratteri dominanti e di forme che si trasmettono come caratteri recessivi. Se poi si esamina davvicino perchè sia espresso il giudizio di trasmissione dominante si osserva che

esso è dovuto alla constatazione di casi nei quali si è potuto osservare la trasmissione della malattia attraverso più generazioni successive.

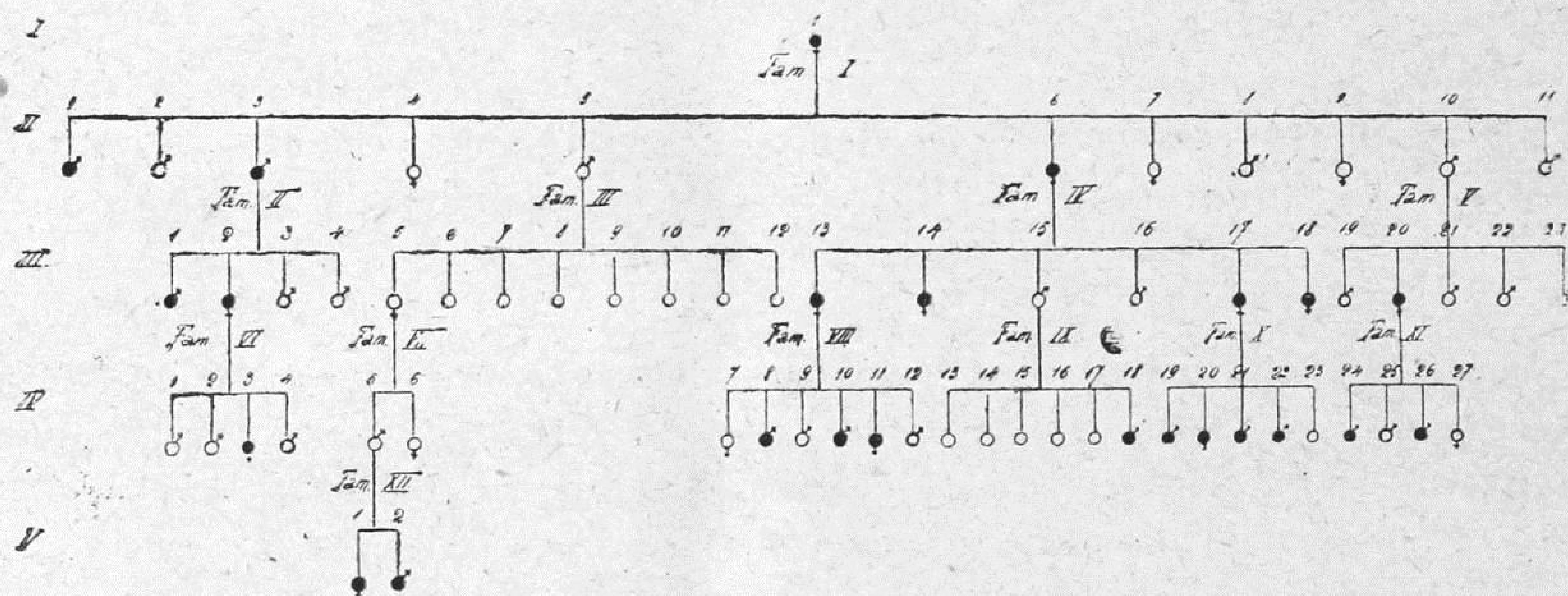
I casi di questo genere non sono molto numerosi nel totale, ma alcuni di essi sono stati ritenuti capaci di permettere senz'altro un giudizio. Per es. quello notissimo di Brown (11), del quale il Bing (95) dice addirittura che dato il grande numero dei componenti viene quasi evitato l'errore dei piccoli numeri.

Altre osservazioni di trasmissione diretta attraverso più generazioni sono quelle di Bergmann (famiglia IV), di Voisin e Lepinay, di Sprawson, di Crouzon (Fam. Po), di Classen, forse quella di Boschi, ecc.

È sufficiente e necessario per avere constatato tale fatto ritenere che la malattia in parola si comporti come un carattere dominante?

Vediamo per es. il cosidetto albero genealogico di Brown.

Osserviamo intanto che uno schema di questo genere ha oggi perduto ogni valore dal punto di vista dello studio della eredità, perchè mancano tutte le indicazioni sul secondo coniuge, che compone ogni famiglia. Vedremo subito la



gravità di una tale mancanza. Dallo schema qui riprodotto si rileva che dal capostipite I, attraverso all'individuo ammalato I-6 si arriva alla famiglia I e di qui attraverso all'ammalato II-6 si passa alla famiglia IV con 4 ammalati, da due dei quali III,13 e III,17 si arriva rispettivamente alle famiglie VIII e X con 3 e 4 ammalati. Dunque trasmissione diretta di un carattere attraverso più generazioni, dunque, si dice, trasmissione dominante.

Ma se si osserva la serie « capostipite, fam. I - individuo sano II,10, fam. V » oppure la serie « capostipite, fam. I - individuo ammalato II,6, famiglia IV - individuo sano III,15, fam. IX » si vede un esempio chiaro di trasmissione cosidetta interrotta. Più ancora evidente è l'interruzione nella trasmissione del carattere nella serie « capostipite, fam. I - individuo sano II,5,, famiglia III - individuo sano III, 5, famiglia VII - individuo sano IV,5, famiglia XII », nella quale il carattere dell'antenato si ripresenta solamente dopo tre generazioni. Questo fatto non solo non concorda col modo di trasmissione dei caratteri dominanti, ma è quello comunemente ritenuto proprio della trasmissione dei caratteri recessivi.

Non solo, ma le tre serie di discendenze che abbiamo accennato permettono un'altra considerazione. È noto che i caratteri dominanti si presentano nei discendenti in proporzioni varie, e che una parte dei figli può essere del tutto indenne da una malattia che si trasmetta come dominante. Ma gli individui che non hanno un dato carattere dominante non lo possono trasmettere ai discendenti. In altre parole i discendenti sani di un ammalato di malattia dominante hanno discendenti che saranno sempre sani. (Beninteso se sposeranno persone sane). Nel caso dello schema di Brown si devono ritenere sani i coniugi non indicati. Quindi nel caso p. e. dell'individuo II,10 cioè di un individuo sano discendente da un genitore ammalato si dovrebbero avere discendenti pure sani e invece tra i suoi figli (fam. V) compare un individuo (III,20) ammalato.

Più istruttiva ancora è la serie seguente. Dall'individuo sano II,5 figlio di un genitore ammalato, si hanno discendenti tutti sani (fam. III) e da uno di questi (II,5) pure discendenti sani (fam. VII). Parrebbe dunque fin qui di trovarsi di fronte al caso dell'individuo una volta sano e che ha discendenti sempre sani. Ma uno dei figli (IV,5) della famiglia VII si sposa ed ha due figli (fam. XII) entrambi ammalati.

Dunque non per la mancanza del fattore ereditario per un carattere dominante i componenti le famiglie VII,III e l'individuo II,5 erano sani, ma perchè essi portavano latente il fattore ereditario.

Ma la conservazione latente di un fattore ereditario è il carattere precipuo della recessività.

Dunque dall'albero stesso di Brown risultano dati che stanno contro l'ipotesi che la trasmissione del particolare carattere morboso segua il modo dominante. Perchè vi sono casi di interruzione nella trasmissione, e perchè le linee sane non restano sane.

Evidentemente ciò ha valore nel caso che i coniugi, quì non segnati, siano sani.

Se ora consideriamo la malattia come un carattere recessivo avremo la chiara e semplice spiegazione della interruzione della trasmissione.

Ma è proprio dei caratteri recessivi specialmente morbosi quello di essere presenti in una sola generazione. E si spiega il perchè. Prima di tutto è difficile che individui ammalati si sposino e se lo fanno avranno cura in generale di unirsi a persone sane. (Quando non avvenga per motivi particolari proprio l'opposto; p. e. le unioni di ciechi per atrofia congenita della pupilla non sono rare).

Ora perchè un carattere recessivo si renda manifestò deve pervenire al nuovo individuo il gene relativo sia dal padre che dalla madre. Cioè non basta che uno dei genitori sia ammalato, ma occorre che l'altro sia sano solo apparentemente, è necessario che l'altro genitore abbia latente la stessa disposizione ereditaria, che sia cioè eterozigote rispetto a quello stesso carattere per il quale il genitore è omozigote.

E allora si possono avere quadri genealogici del tipo di quello di Brown

che possono avere un aspetto che in parte è proprio dei caratteri dominanti.

Il capostipite I,1 così come gli individui II,3 - II,6 - III,2 - III,13 - III,17 - III,20 si sono incontrati, sposandosi, con un individuo sano solo apparentemente, ma che in realtà era eterozigote rispetto a tale carattere.

Evidentemente la supposizione può sembrare artificiosa, quando venga estesa a tutti questi matrimoni, ma il fatto della mancanza di indicazioni sulla possibilità germinativa dei coniugi non indicate permette di supporre che per particolari condizioni (matrimoni tra consanguinei) esistesse nel gruppo di persone considerate una frequenza eccezionale di individui eterozigoti.

E questa supposizione è ancora confortata da questo fatto.

L'individuo sano II,10 per il fatto stesso di essere discendente e fratello di individui ammalati deve necessariamente essere eterozigote rispetto a quel carattere. Se tra i suoi discendenti (fam. V) si trova un individuo III,20 il quale presenta il carattere manifesto ne deriva che anche il coniuge che non è segnato nell'albero genealogico era certamente eterozigote rispetto a tale carattere. Altrettanto si dica per l'individuo sano III,15 e per il suo coniuge dalla cui unione si ebbe la famiglia IX con un individuo ammalato IV,18 e lo stesso per l'individuo sano IV,5 e la fam. XII. Risulta anche di quì l'alta frequenza degli eterozigoti in quella data regione.

Questa stessa condizione, in verità non molto frequente, può spiegare perchè nell'osservazione di Brown manchi il fatto tanto frequente appunto nella atassia cerebellare di genitori ammalati che hanno cioè solamente figli sani, che manchi cioè quel fatto per tanto tempo misterioso per cui fenomeni morbosi molto gravi ritenuti proprii della degenerazione della razza, presenti in uno dei genitori, mancano del tutto nei discendenti.

Se un ammalato di malattia che si trasmette come carattere recessivo si unisce con un individuo sano, nessuno dei figli presenta la malattia, ma se si unisce con un individuo eterozigote rispetto a tale malattia, i figli hanno uguale probabilità di essere sani o ammalati.

Nel caso di Brown è appunto avvenuto che nessuno degli individui ammalati che si sono sposati hanno trovato un individuo del tutto sano, il che dipende dalla accennata frequenza di individui eterozigoti in quella data regione. Che ciò sia favorito dalle unioni tra consanguinei è noto, ma non è certo la mancanza di consanguineità fra i genitori che possa far escludere la possibilità dell'incontro di due eterozigoti rispetto ad un carattere recessivo. Ciò che sarebbe necessario e che manca qui, si è la conoscenza della possibile costituzione non solo di uno dei coniugi, ritenuto interessante perchè appartenente al gruppo di famiglie con ammalati in osservazione, ma anche di quella dell'altro coniuge.

Per considerazioni analoghe non crediamo si possano considerare come prove di dominanza gli alberi genealogici pubblicati dal Crouzon, dal Bergman, ecc.

Un altro dato di fatto rende del tutto caduca la opinione che la atassia ereditaria si trasmetta come carattere dominante.

Oltre alle famiglie citate dal Brown, è possibile trovare nella bibliografia altre osservazioni di trasmissione attraverso più generazioni, che nell'insieme si aggirano sulla ventina. Se per alcune di queste poi, e p. e. in quelle citate più sotto, (ved. sub. 2) sembra potersi accettare la esistenza della malattia in uno dei genitori, non in tutte (Boschi, Schaffer, Bergman) è altrettanto sicura la malattia dei nonni e dei bisnonni.

Di fronte a questo esiguo numero sta una serie ricchissima di osservazioni nelle quali i genitori erano sani.

Se si tiene conto che un tempo si ricercava con cura particolare la cosidetta eredità diretta, è da credere che sia piuttosto stata tralasciata la pubblicazione di casi isolati che non di casi che presentassero tale fenomeno.

Nella maggior parte dei casi i genitori degli ammalati di atassia ereditaria sono sani, vale a dire presentano entrambi latente il carattere recessivo che si manifesta in quei discendenti nei quali, per l'incontro dei geni omologhi paterni e materno si formerà la coppia allelomorfa, che determina il carattere morboso particolare.

Un altro dato che appoggia l'opinione che considera l'atassia ereditaria come recessiva è la frequenza di unioni fra consanguinei nei genitori e negli antenati di tali ammalati.

Ricordiamo ancora un altro dato.

Se un individuo ha un carattere ereditario che si trasmette come dominante e si unisce in matrimonio con più di un coniuge potrà trasmettere quel dato carattere ai discendenti di entrambe le unioni. Ma se un individuo ha invece un carattere che si comporta come recessivo è chiaro che lo trasmetterà in modo manifesto solamente a parte dei discendenti nati dall'unione con un coniuge che sia eterozigote rispetto a tale carattere. Ma se l'individuo si sposa più volte difficilmente troverà entrambe le volte un coniuge cosiffatto.

Lo stesso si dica per il matrimonio di un individuo sano ma eterozigote con un altro pure sano ma egualmente eterozigote rispetto ad un dato carattere recessivo. Su queste considerazioni si fonda il metodo dei fratellastri. (Ved. 164).

Le osservazioni relative che abbiamo potuto raccogliere sono insufficienti per una affermazione precisa. Esse si riferiscono ai casi di Classen (111) — 2 fratellastri sani —, di Guidi (29) — due fratellastri sani —, a quello qui riferito — 3 fratellastri sani. Nel caso di Lannois e Porot si parla di una sorellastra morta però nel primo mese di vita. Egualmente non si può tener conto di una sorellastra del caso di Steiner, già morta, e di cui si hanno scarse informazioni.

Nei pochi casi quì riuniti ognuno dei coniugi che ha contratto più di un'unione matrimoniale ha avuto figli ammalati solamente in una di esse. Vale a dire che tra i fratellastri dei candidati non vi sono ammalati. Il che si accorda col concetto di una malattia recessiva.

Da questi elementi risulta pertanto appoggiata la opinione che la atassia ereditaria segua il modo di trasmissione dei caratteri recessivi e non dei caratteri dominanti.

DETERMINAZIONE DELLE PROPORZIONI MENDELIANE. — Ma la sola constatazione del comportamento del carattere morboso ereditario nella serie genealogica è insufficiente per assicurare il riconoscimento del modo di trasmissione. È necessario a tale scopo determinare se le proporzioni dei discendenti sani e ammalati corrispondono a quelle teoricamente prevedibili. Questo calcolo è indispensabile per stabilire se quel dato carattere ereditario sia monogeno cioè semplice, dovuto ad una sola coppia allelomorfa, oppure poligeno.

Questa determinazione deve avvenire con cautele particolari che abbiamo altra volta estesamente indicato (164).

Colle riserve prima accennate diamo quì ora le tabelle dove abbiamo riunito alcune osservazioni su famiglie con genitori sani e figli in parte ammalati.

TABELLA I.

Calcolo delle proporzioni secondo le quali avviene la trasmissione ereditaria della atassia ereditaria.

Candidati e loro fratelli, figli di genitori sani, cioè prodotto dell' unione DR + DR.

AUTORI	Numero dei figli P	Ammalati in totale x	Ammalati Candidati y	Ammalati casi secondari x-y	Fratelli in generale y (P-1)	Fratelli ammalati y [(y-1)+(x-y)]
1. ALZONA F. Ann. di neurologia, 1914, vol. 31, p. 113 - Caso I	6	3	1	2	5	2
Id. Id. - Caso II	8	1	1	0	7	0
2. BALLET. Journ. des practiciens, 1906, n. 20	6	2	1	1	5	1
3. BAEUMLIN. D. Zeits. f. Nervenheilk, 1901, vol. 20, p. 265 - Caso I	5	2	1	1	4	1
Id. Id. - Caso II	5	2	1	1	4	1
4. BERGMANN E. Upsala Läkareförhandl, 1921, vol. 26, fasc. 5-6 - Fam. I	15	6	1	5	14	5
Id. Id. - Fam. II	10	4	1	3	9	3
Id. Id. - Fam. III	6	1	1	0	5	0
Id. Id. - Fam. IV	4	1	1	0	3	0
5. BERNABEI. Rforma medica, 1888	7	1	1	0	6	0
6. BERTRAM. Lancet, 1904, p. 655	8	1	1	0	7	0
7. BESOLD. D. Zeits. f. Nervenheilk, 1894, vol. V, p. 157	2	1	1	0	1	0
8. BEUTLER R. Inaugur. Dissert. Marburg. 1914	11	3	1	2	10	2
9. BONNUS L. Nouv. iconogr. d. l. Salpêtr., 1899, vol. 12, p. 22	4	2	1	1	3	1
10. BRAMWELL. Brit. Med. Journ., 1897, vol. II, p. 892	2	2	1	1	1	1
11. BROWN S. Brain, 1892, p. 250 - Famiglia V	5	1	1	0	4	0
Id. Id. - Famiglia IX	6	1	1	0	5	0
Id. Id. - Famiglia XII	2	2	1	1	1	1
12. CANDELA M. Riforma med., 1909, n. 44, p. 1217	3	1	1	0	2	0
13. CANTLEY E. Proc. of the Roy. Soc. of Med. of London, vol. IX, n. 2 - Sect. of the study of disease in Children, 1915, 26 nov., p. 6	9	1	1	0	8	0
14. CERLETTI U. e PERUSINI G. Riv. di patol. nerv., 1905, vol. X, fasc. 8, p. 353	7	2	1	1	6	1
15. CHRISTINGER M. Monats. f. Psych., 1913, vol. 34, p. 456	5	3	1	2	4	2
16. CLARKE M. British med. Journ., 1902, vol. II, p. 1640	2	2	1	1	1	1
17. CROUZON O. IV Confér. Internat. de génétique, 1911, fam. Am.	5	1	1	0	4	0
Id. Questions neurol. nouvelles, 1922, fam. Mém.	8	3	1	2	7	2
18. DÉJERINE J. La médecine moderne, 1890, p. 25	4	2	1	1	3	1
19. DÉJERINE J. et A. THOMAS. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., 1900, p. 330	8	1	1	0	7	0
20. EDLESTON R. S. C. Brit. med. Journ., 1902, vol. II, p. 1642	5	1	1	0	4	0
21. EWALD. Berl. Klin. Woch., 1894, n. 32, p. 740	3	1	1	0	2	0
22. FLATAU G. Deut. Zeit. f. Nervenheilk, 1908, vol. 35, p. 461	7	2	1	1	6	1
23. FREY K. D. Zeits. f. Nervenheilk, 1912, vol. 44, p. 355 - Famiglia A	7	2	1	1	6	1
Id. Id. - Famiglia B	7	4	1	3	6	3
A riportarsi	192	62	32	30	160	30

AUTORI	Numero dei figli P	Ammalati in totale x	Candidati y	casi secondari x-y	Fratelli in genarale y (P-1)	Fratelli ammalati y [(y 1 +(x y)]
Riporto . . .	192	62	32	30	160	30
Id. Id. - Famiglia C	10	4	1	3	9	3
Id. Id. - Famiglia D	9	3	1	2	8	2
Id. Id. - Famiglia E	8	1	1	0	7	0
Id. Id. - Famiglia F	3	1	1	0	2	0
Id. Id. - Bertschi	5	3	1	2	4	2
24. FRIEDREICH N. Virchow's Archiv, 1863, vol. 26, p. 391 - Famiglia Lotsch	7	2	1	1	6	1
Id. Id. - Famiglia Süss	4	4	1	3	3	3
Id. Id. - Vol. 68, p. 145 - Famiglia Schulz . . .	6	3	1	2	5	2
25. GANSER. Münch. med. Wochens., 1908, p. 1851 .	7	2	1	1	6	1
26. GEERTS J. Journ. d. Neurol., 1908, n. 15, p. 281 .	10	2	1	1	9	1
27. GIANASSO. Riforma medica, 1906. n. 13, p. 344 . .	4	1	1	0	3	0
28. GILLES DE LA TOURRETTE, BLOCQ P., HUET. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1888, p. 45 - Caso di Charcot	6	1	1	0	5	0
Id. Id. - Caso I	3	1	1	0	2	0
Id. Id. - Caso II	3	1	1	0	2	0
Id. Id. - Caso III	4	1	1	0	3	0
Id. Id. - Caso IV	3	1	1	0	2	0
Id. Id. - Caso V	3	1	1	0	2	0
29. GUIDI F. Riv. Sperim. di Freniatria, 1922, vol 45, fasc. 3-4 - I Gruppo	7	2	1	1	6	1
Id. Id. - II Gruppo	7	4	1	3	6	3
30. GUIZZETTI P. Policlinico, 1894, p. 438	6	1	1	0	5	0
31. HEIDE W. Inaug. Dissert. Breslau, 1919	7	3	1	2	6	2
32. HOFFMANN I. Deuts. Med. Woch, 1909, n. 32, p. 1416	7	5	1	4	6	4
33. HUEBSCHER F. Inaug. Dissert. Zürick, 1909, fam. Fässler-Fässler	7	4	1	3	6	3
Id. Id. - Famiglia Fässler-Graf	9	2	1	1	8	1
34. KOLLARITS I. D. Zeit. f. Nervenheilk, 1908 (pubblicato dal Iendrassik, id. id., vol. 23 - Osservaz. 15ª)	6	3	1	2	5	2
35. KOPCTCHINSKI. Medyzine, 1898-99 (citato da Olénoff) - Famiglia P	6	2	1	1	5	1
Id. Id. - Famiglia Z	6	1	1	0	5	0
36. LADAME P. Rev. Suisse Rom., 1889, p. 11	2	1	1	0	1	0
37. LAMBRIOR A. Rev. Neurol., 1913, n. 2, p. 57 . .	2	1	1	0	1	0
38. LEVKOVITCH. Med. Obzor (cit. da Olénoff) . . .	4	1	1	0	3	0
39. LÉPINE. Rev. de médec., 1896, p. 271	3	2	1	1	2	1
40. LLOYD I. H. e NEWCOMER H. L. Arch. of neurol. a. psych. 6:2:156 (agosto) 1921	4	2	1	1	3	1
41. LOP A. Rev. de Médec., 1898, p. 396	7	2	1	1	6	1
42. LUNZ M. A. Deuts. Med. Woch., 1893, n. 33	5	2	1	1	4	1
43. MACKEY. Am. Journ. of med. Science, 1894, agosto, p. 151	3	3	1	2	2	2
44. MANNINI C. Riforma medica, 1903, n. 7, p. 180 .	6	3	1	2	5	2
45. MARINESCO. Archives de neurol., 1890	3	1	1	0	2	0
46. Mc CAW. The Lancet, 1893, vol. II, p. 484	2	1	1	0	1	0
47. MENDEL. Berl. Klin. Woch., 1905, n. 41 - Caso I. .	3	2	1	1	2	1
A riportarsi . . .	399	142	71	71	328	71

AUTORI	Numero dei figli P	Ammalati in totale x	Ammalati Candidati y	Ammalati casi secondari x-y	Fratelli in generale y (P-1)	Fratelli ammalati y [(y-1)+(x-y)]
Riporto . . .	399	142	71	71	328	71
48. MENZEL P. Arch. f. Psych., 1890, vol. 22, p. 160 - I famiglia	8	4	1	3	7	3
Id. Id. - II famiglia	5	1	1	0	4	0
49. MINGAZZINI e GIANNULI. Giorn. R. Accad. Medicina di Torino, 1919	5	2	1	1	4	1
50. MOODY R. The Lancet, 1910, vol. I, p. 164	9	4	1	3	8	3
51. MUSSO. Riv. Clinica, 1884 - Famiglia di Ignazio	4	3	1	2	3	2
Id. Id. - Famiglia di Caterina	9	3	1	2	8	2
52. MIURA. Mitteil. d. med. Fak. d. K. Jap. Univ. Tokyo 1898, vol. IV, n. 1	4	2	1	1	3	1
53. PAGLIERI L. Il Tommasi, 1907, p. 629	3	1	1	0	2	0
54. PALMER S. Neur. Soc. of the Unit. Kingd., 1906, 14 luglio	7	1	1	0	6	0
55. PFEIFFER S. A. F. Arch. of neur. a. psych., 1922, marzo.	3	1	1	0	2	0
56. PICCIONE M. Riv. ital. di neurop., psich. ed elett. 1921, n. 1 - Famiglia M	2	1	1	0	1	0
Id. Id. - Famiglia P	6	1	1	0	5	0
57 POTTS W. Neur. Soc. of the Unit. Kingd., 1906, 14 luglio	5	3	1	2	4	2
58. RANKIN G. The Lancet 1902, vol. I. p. 150	4	3	1	2	3	2
59. RAYMOND F. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1905, p. 5, p. 121 - Caso I	7	1	1	0	6	0
59-a Id. Id. Clin. des mal. du syst. nerv. 1898, p. 330 - Caso I	5	2	1	1	4	1
Id. Id. - Caso II	4	1	1	0	3	0
Id. Id. - Caso III	5	1	1	0	4	0
Id. Id. - Caso IV	4	2	1	1	3	1
60. ROSENBERG. Berl. Klin. Woch., 1905, n. 6, p. 165.	6	3	1	2	5	2
61. ROSSOLIMO. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1899, vol. 12, p. 22	6	3	1	2	5	2
62. RUETIMEYER L. Virchows Arch. 1883, vol. 91, p. 106 - Fam. Kem	10	3	1	2	9	2
63. SCHULTZE F. D. Zeits. f. Nervenheilk, 1919, vol. 63, p. 256	8	2	1	1	7	1
64. SENATOR H. Berl. Klin. Woch., 1893, n. 21, p. 489.	6	2	1	1	5	1
65. SOCA. Thèse de Paris, 1888, Caso I, p. 162	2	1	1	0	1	0
66. SOCA. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1888, p. 155	3	1	1	0	2	0
67. SPADARO G. Il Tommasi 1910, p. 73, fam. Mondadori	3	1	1	0	2	0
68. SPEER E. D. Zeits. f. Nervenheilk., 1921, vol. 674, p. 3-4	4	3	1	2	3	2
69. SWITALSKI. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1901, p. 373	5	3	1	2	4	2
70. TISSOT F. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1912, p. 71.	4	1	1	0	3	0
71. TRESIDDER M. E. The Lancet, 1893, vol. II. p. 304	6	3	1	2	5	2
72. VIZIOLI. Giorn. di neuropatologia, 1885	16	8	1	7	5	7
73. WATSCHER L. Mediz. Klinik, 1910, n. 49, p. 1932	6	2	1	1	5	1
74. ZIVERI A. Annali di neurologia, 1919, fasc. I-III, p. 180	2	1	1	0	1	0
TOTALE . . .	585	216	105	111	480	111

Sono così 105 famiglie con un totale di 585 figli. Di questi sono ammalati 216.

Se si facesse il calcolo, errato, del rapporto semplice tra le due cifre si otterrebbe una proporzione di ammalati del 36,9 %. Cioè una proporzione superiore a quella teoricamente calcolabile, facendo l'ipotesi che la atassia ereditaria costituisca un carattere semplice, recessivo. Ma si sa oggi (164) perchè tale conteggio sia errato e come nel caso dei caratteri recessivi debba dare valori superiori ai normali.

Se invece applichiamo il metodo dei candidati, di Weinberg, otteniamo 480 fratelli sani e 111 ammalati cioè un rapporto del 23,1 %.

Questa cifra si avvicina dunque assai a quella teoricamente prevedibile cosicchè verrebbe confermata non solo la recessività della malattia, ma il suo comportamento come carattere semplice monogeno.

Occorre però ricordare che il nostro non è un materiale che possa ritenersi rappresentativo, perchè come abbiamo già accennato è ottenuto con una scelta fatta per la pubblicazione su casi che sono venuti all'osservazione medica, che cioè non costituiscono tutta la casistica realmente esistente, ma una parte sola di essa, con prevalenza delle famiglie con casi numerosi.

Il Weinberg ha indicato un metodo per eliminare in parte l'errore proveniente da queste cause (ved. 215) e ne diamo quì in appresso i risultati.

Il materiale viene distribuito così:

TABELLA II.

Numero degli ammalati	Famiglie con 1 figli	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15	16	
1		7	12	6	5	6	3	4	1					44
2		3	2	5	5	4	7	1	2	1				30
3			1	3	4	7	1	1	1	1	1			20
4				1			3	1	1	2				8
5							1							1
6												1		1
8													1	1
		10	15	15	14	17	15	7	5	4	1	1	1	

Tutto il materiale viene moltiplicato per 1. 2. 3. 4. 5. 6. 8. e poi si divide il numero delle famiglie con 2 ammalati per 2, quello delle famiglie con 3 ammalati per 3, ecc. così che si ottengono le seguenti cifre:

TABELLA III.

Numero degli ammalati	Famiglie con 1 figli	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15	16	
1		7-40320	12-40320	6-40320	5-40320	6-40320	3-40320	4-40320	1-40320					**44-40320**
2		3-20160	2-20160	5-20160	5-20160	4-20160	7-20160	1-20160	2-20160	1-20160				**30-20160**
3			1-13440	3-13440	4-13440	7-13440	1-13440	1-13440	1-13440	1-13440	1-13440			**20-13440**
4				1-10080			3-10080	1-10080	1-10080	2-10080				**8-10080**
5							1-8064							**1-8064**
6												1-6720		**1-6720**
7														
8													1-5040	**1-5040**

Applicando ora il metodo dei candidati si ottengono i seguenti valori che indicano le rilevazioni (Erfahrungen) dei candidati sui loro fratelli.

1° Numero dei fratelli in generale.

In famiglie con 8 ammalati	5040.1.15	= 75600
" 6 "	6720.1.14	= 94080
" 5 "	8064.1.6	= 48384
" 4 "	10080(1.3 + 3.6 + 1.7 + 1.8 + 2.9)	= 544320
" 3 "	13440(1.2 + 3.3 + 4.4 + 7.5 + 1.6 + 1.7 + 1.8 + 1.9 + 1.10)	= 1370880
" 2 "	20160(3.1 + 2.2 + 5.3 + 5.4 + 4.5 + 7.6 + 1.8 + 2.9 + 1.10	= 2822400
" 1 "	40320(7.1 + 12.2 + 6.3 + 5.4 + 6.5 + 3.6 + 4.7 + 1.8)	= 6067960
	TOTALE . . .	11023624

2° Numero dei fratelli ammalati.

In famiglie con 1 ammalato	40320.44.0	= 0
" 2 "	20160.30.1	= 604800
" 3 "	13440.20.2	= 537600
" 4 "	10080.8.3	= 241920
" 5 "	8064.1.4	= 32256
" 6 "	6720.1.5	= 33600
" 8 "	5040.1.7	= 35280
	TOTALE . . .	1485456

Facendo il rapporto fra le due cifre indicanti i due totali si ottiene un valore corrispondente al 13,4 %.

La correzione che si ottiene non solo rispetto al calcolo (errato) del rapporto tra i due valori statistici bruti primitivi ma anche rispetto a quello ottenuto col metodo dei candidati è assai notevole.

Il metodo che il Weinberg ha proposto per rettificare l'errore proveniente dalla raccolta di casi bibliografici non ha naturalmente un valore assoluto, ma come dice l'A., può servire a dare orientamento sulla influenza che sul materiale è stata esercitata dalla selezione. L'aver trovato in questo caso uno scostamento notevole dal valore calcolato col metodo dei candidati può appoggiare l'opinione sopra espressa sulla minor influenza che nel caso dell'atassia ereditaria ha esercitato la selezione intesa a portare in evidenza i casi specialmente ricchi di ammalati, appunto perchè sono stati pubblicati anche numerosi casi di un solo ammalato in una famiglia, indipendentemente cioè dal criterio di portare un contributo allo studio dell'eredità.

Nel nostro materiale su 105 abbiamo 44 famiglie con un solo ammalato, cioè una proporzione molto alta, che permette di ritenere assai diminuito per lo meno l'errore proveniente dalla selezione di casi particolarmente illustrativi. Perciò possiamo credere che il rapporto trovato col metodo dei candidati sia in gran parte attendibile, che possa cioè esprimere con grande approssimazione la proporzione reale che esiste tra fratelli ammalati di atassia ereditaria e fratelli sani, figli di genitori sani.

Questa corrisponde, come si è detto a quella mendeliana dell'incrocio fra due individui eterozigoti rispetto ad un carattere recessivo monoibrido.

Questa constatazione per quanto non assoluta, tuttavia assai attendibile porta un notevole appoggio alla concezione della atassia ereditaria come un carattere recessivo monogeno.

***

Vediamo ora quali siano le proporzioni rilevabili tra fratelli sani e fratelli ammalati che siano figli dell'unione di un individuo ammalato con uno sano. Questi come si è avvertito deve essere eterozigote, perchè in caso contrario nessuno dei figli sarebbe manifestamente ammalato.

Diamo i risultati ottenuti.

TABELLA IV.

Candidati e loro fratelli, figli di un genitore ammalato e di uno sano (RR + DR)

AUTORI	Numero dei figli P	Ammalati			Fratelli in generale y (P-1)	Fratelli ammalati y [(y-1)+(x-y)]
		in totale x	Candidati y	casi secondari x-y		
4. BERGMAN E. Upsala Läkär. förhandl, 1921, volume 26, fasc. 5-6 - Famiglia IV-b	4	1	1	0	3	0
Id. Id. - Famiglia IV-c	2	1	1	0	1	0
75. BOSCHI G. Atti Accad. Scienze med. Ferrara, 1912, vol. 86, p. 205	5	3	1	2	4	2
11. S. BROWN. Brain, 1892, p. 250 - Famiglia I	11	3	1	2	10	2
Id. Id. - Famiglia II	4	2	1	1	3	1
Id. Id. - Famiglia IV	6	4	1	3	5	3
Id. Id. - Famiglia VI	4	1	1	0	3	0
Id. Id. - Famiglia VIII	6	3	1	2	5	2
Id. Id. - Famiglia X	5	4	1	3	4	3
Id. Id. - Famiglia XI	4	2	1	1	3	1
17. CROUZON V. IV Confér. Inter. de génétique, 1911.	3	2	1	1	2	1
47. MENDEL. Berl. Klin. Woch. 1905, n. 41 - Caso I	3	2	1	1	2	1
Id. Id. - Caso II	3	2	1	1	2	1
59. RAYMOND F. Nouv. iconog. d. l. Salpêtr., 1905, vol. 18, pag. 5 - II Caso, fam. I	5	3	1	2	4	2
Id. Id. - II Caso, fam. II	4	2	1	1	3	1
Id. Id. II Caso, fam. III	2	2	1	1	1	1
76. SCHAFFER K. Journ. f. Psychol. u. Neurol., 1921, vol. 27, fasc. 1-2	5	3	1	2	4	2
77. SMITH E. Boston med. & Surg. Journ., 1885	12	5	1	4	11	4
78. SPRAWSON C. A. Brit. med. Journ., 1914, 3 genn.	7	4	1	3	6	3
72. VIZIOLI. Giorn. di Neuropat., 1885 - Fam. II	4	2	1	1	3	1
79. VOISIN R. e DE LEPINAY M. Rev. Neurol, 1907, p. 512	3	1	1	0	2	0
TOTALE . . .	**102**	**52**	**21**	**31**	**81**	**31**

Avremmo così col calcolo (errato) dei valori bruti un rapporto del 50 %, mentre col calcolo, col metodo dei candidati, otteniamo un rapporto del 38,2 % e con quello inteso ad eliminare la influenza della selezione della casistica bibliografica del 30 %.

Da questi risultati appare adunque che il rapporto trovato pur non corrispondendo al valore prevedibile del 50 % tende ad avvicinarvisi assai. La quantità di materiale sul quale si è potuto eseguire il calcolo è però molto limitata, e i valori ottenuti possono interpretarsi solamente come un indizio della ten-

denza ad aumentare delle proporzioni tra ammalati e sani nelle unioni quì considerate (RR + DR) in confronto a quelle precedentemente esaminate (DR + DR).

Particolarmente rilevabile è questo fenomeno facendo il confronto dei due dati ottenuti col metodo della correzione dei dati desunti dalla bibliografia.

Nel caso delle unioni (DR + DR) abbiamo ottenuto 13,4 %; nel caso delle unioni (RR + DR) abbiamo ottenuto invece 30 %.

Persistendo l'eccesso correttivo al quale abbiamo già accennato rilevandone le possibili cause, appare evidente la concordanza nei risultati trovati con quelli prevedibili.

Vale a dire che la quantità proporzionale degli ammalati nel secondo caso risulta doppia di quella trovata nel primo.

Anche di quì deriva una nuova conferma alla considerazione della atassia ereditaria come malattia ereditaria che si trasmette come carattere recessivo. Ma questa constatazione permette di renderci conto perchè specialmente qualche autore — il Dresel in modo particolare — abbia creduto di poter considerare dominante questa malattia.

Abbiamo ricordato che il Dresel ha distinto forme tipiche e forme atipiche di atassia ereditaria. Per quelle tipiche (come tali considera il m. di Friedreich) ha calcolato un rapporto press'a poco del 25 % e le ha quindi considerate come recessive; per quelle atipiche, che non specifica in modo speciale, ma che si possono ricondurre a quelle tipo P. Marie, trova un rapporto press'a poco del 50 % e quindi le considera dominanti.

Ma il fatto di aver trovato un gruppo di atassie ereditarie nelle quali le proporzioni tra fratelli ammalati e fratelli sani si avvicina e corrisponde al rapporto 1:1 non è affatto un motivo sufficiente per assegnarle alla categoria delle malattie che si trasmettono come carattere dominante.

È necessario separare i gruppi secondo che i genitori siano entrambi eterozigoti od entrambi omozigoti oppure uno eterozigote e l'altro omozigote, ecc.

Di questo fatto non tiene conto il Dresel e le forme da lui dette atipiche che si presentano con un rapporto 1:1 corrispondono con grande probabilità in tutto o in gran parte a quelle nelle quali appunto si verifica la condizione di essere discendenti da incrocio RR + DR.

Il fatto di trovare un gruppo di atassie ereditarie che presentano un rapporto tra fratelli sani e fratelli ammalati di 1:1 che siano figli di un'unione di un individuo ammalato e di uno sano è il risultato di un'unione RR + DR sia nel caso di un carattere dominante sia nel caso di un carattere recessivo: infatti, RR + DR = DR + DR + RR + RR.

Ma quando, come nel caso dell'atassia ereditaria, la maggior parte degli ammalati proviene da unioni di individui sani, e le proporzioni rilevabili concordano con quelle prevedibili, e quando i prodotti delle unioni RR + DR danno dei risultati che assai si avvicinano a quelle richieste, appare del tutto infondato ritenere che il fatto di per sè di trovare il rapporto 1:1 in un materiale ancora più scarso di quello da noi considerato (Dresel presenta 19 sani e 17 ammalati) basti per dire che una data malattia segua il modo di trasmissione dei caratteri dominanti.

ALTRI DATI. — Altri dati che potrebbero dare indizio sul modo di trasmissione della atassia ereditaria potrebbero venire dalla considerazione dei prodotti dell'unione di due individui entrambi ammalati, oppure da quello della frequenza nelle linee collaterali, ecc. (cugini).

Ma le ricerche esatte in proposito richiedono la possibilità di avere un materiale che risponda ai requisiti di indipendenza da cause di errori molteplici e quale solo è possibile avere in organizzazioni particolarmente indirizzate a tali studi.

All'infuori di tale possibilità è tuttavia giustificato ritenere, in base alle considerazioni esposte che sia per i fenomeni della presenza nelle serie genealogiche, sia per i risultati delle ricerche dei rapporti fra fratelli sani e fratelli ammalati nella varie possibilità di unioni di genitori sani od ammalati, *il complesso patologico della atassia ereditaria costituisce un complesso geneticamente individualizzato, che si trasmette come un carattere ereditario monogeno, recessivo.*

Torino, luglio 1922.

BIBLIOGRAFIA.

(I numeri 1-80 sono compresi nella casistica riportata nelle tabelle 1 e 4).

81. ABBRUZZETTI A. *Contributo allo studio clinico della atassia cerebellare.* Riv. crit. di clin. med., VII, 1906.
82. ACQUADERNI. *Alcune considerazioni sulla malattia di Friedreich.* Riv. crit. di clin. med., 1903, n. 2, pag. 21.
83. AFFLEK. *Two cases of Friedreich's Ataxia.* Lancet, 1898, II, pag. 1766.
84. AMOUROUX. *Ethiologie et pathol. de la maladie de Friedreich.* Thèse de Paris, 1899.
85. APERT E. *Maladies familiales et maladies congénitales.* Parigi, Baillère et fils, 1907.
86. AUBERTIN M. Arch. géner. de med., 1904, pag. 1993
87. AUSCHER. *Sur un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.* Arch. de Phys. normale et pathologique, 1893, pag. 340.
88. BARJON e CADE. *Liquide céphalo-rachidien et méningite chronique dans un cas de maladie de Friedreich.* C. R. Soc. Biol., Paris. 2 marzo 1901, pag. 241.
89. BAUER e GY. *Maladie de Friedreich et hérédo-ataxie cérébelleuse dans une même famille. Maladie de Friedreich avec lymphocytose rachidienne.* Revue Neurolog., 1909, pag. 97.
90. BAUER, FISCHER, LENZ. *Menschliche Erblichkeitslehre.* Monaco, Lehmann, 1921.
91. BAYET. *Maladie de Friedreich et hérédosyphilis.* Ann. de la Soc. Belge de Neur., 1902, 6e année, n. 9, pag. 241.
92. BECO. *Ataxie familiale. Maladie de Friedreich.* Ann. de la Soc. méd. chir. de Liége, 1903.
93. BERNHARDT. *Beiträge zur Lehre von den familiären Erkrankungen des Zentralnervensystems.* Virchows' Archiv, vol. 126, 1891.
94. BIELSCHOWSKY. *Ueber juvenile Paralyse und ihre Beziehungen zu den endogenen Heredodegenerationen des Nervensystems.* Journ. f. Psychol. u Neur., vol. 22.
95. BING R. *Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Auschauungen ueber heredo-familiären Nerventhrankheiten.* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1909, vol. IV, pag. 82.
96. ID. In MOHR e STÄHELIN. Handbuch der inn. Medizin, vol. V, pag. 405. Berlino, 1912.
97. BIRO. *Einige Mitteilungen ueber die Friedreich. Krankheit.* Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk., 1900, vol. 19.
98. BLOCH e MARINESCO. Arch. de Neurol., 1890.
99. BOUCHAUD L. *La maladie de Fredreich chez deux frères jumeaux.* Journal des Scienc. méd. de Lille, ann. 22, 1899, pag. 265.

100. Bouchun. *Contribution à l'étude de l'étiol. de la mal. de Friedreich.* Bruxelles, 1905.
101. Broman J. *Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen.* Monaco, Bergmann, 1921.
102. Bruchner. *Zwei Schwestern mit hered. Ataxie.* Münch. med. Woch., 1908, pag. 1851.
103. Brugsch. *Allgemeine Prognostik.* Berlino, Urban e Schwarzenberg, 1918.
104. Brun R. *Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns.* Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych., vol. 1-2.
105. Catola G. *La teoria di Edinger nella patogenesi di alcune malattie nervose.* Ricerche e studi di psichiatria dedicati al prof. Morselli. Milano, Vallardi, 1906.
106. Id. *A proposito della teoria-scnescenza fisiologica prematura di alcuni sistemi organici nella patogenesi di alcune malattie del sistema nervoso.* Riv. ital. di patol. nerv. e ment., 1909, pag. 224.
107. Caton. *Friedreich's Ataxia.* British med. Journal, 1901, pag. 1270 .
108. Chiadini M. *Un caso di malattia di Friedreich interessante per una rarissima particolarità.* Riv. crit. di clin. med., 1906, n. 10, pag. 149.
109. Clarke J. M. *A case of Friedreich disease or hereditary ataxy with necropsy.* British Med. Journal, 1894, 8 dic.
110. Classen K. *Ueber famil. Kleinhirnataxie.* Zentralbl. f. inn. Med., 1898.
111. Id. *Vererbung von Krankheiten und Krankheitsanlagen durch mehrere Generationen.* Archiv f. Rass. u. Gesellschaftsbiol., 1918, 1921, vol. 13, H. I, 6.
112. Claude e Rouillard. *Syphilis cérébrospinale avec sympt. ataxo-cérébelleux de type Friedreich.* Soc. de Neurol., 1919, 8 maggio.
113. Combemale e Ingelrans. *A l'appuis de l'origine infectieuse de certains cas de maladie de Friedreich.* Echo méd. du Nord., 1902, n. VI.
114. Combes Ph. *Maladie de Friedreich. Essai histologique, anatomo-clinique et physiologique.* Thèse de Montpellier, 1902.
115. Concetti L. *Sopra un caso di atassia cerebellare post-tifica in un bambino.* La Pediatria, 1898, pag. 240.
116. Cousot. *Observations de maladie de Friedreich.* Bull. de l'Académie Royale de Méd. de Belgique, 1902, ottobre.
117. Cramer. Deut. med. Woch., 1909, n. 27, pag. 1211.
118. Crispolti C. A. *Malattia di Friedreich in una bambina.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1908, pag. 116.
119. Déjerine J. *Sur une forme paticulière de maladie de Friedreich avec atrophies musculaires et troubles de la sensibilité.* C. R. Soc. Biol. Paris, 1890, vol. 42, pag. 43.
120. Id. *Séméiologie du système nerveux.*
121. Demoulin C. J. *Absence du caractère familial et étiologie infectieuse dans certains cas de maladie de Friedreich.* Lille, Le Bigot Pères, édit., 1902.
122. Dresel K. *Inwiefern gelten, ecc.* Virchows Arch., vol. 224, 1917, pag. 256.
123. Dreyer-Dufer. (Citato da Ziveri).
124. Dufour A. *Tre casi di eredo-atassia cerebellare (P. Marie).* Pensiero Medico, 1921, n. 47-48.
125. Id. *Sintomatologia atassica a tipo cerebellare nella paralisi progressiva infanto-juvenilis.* L'Ospedale Maggiore, 1921, n. 11.
126. Dufour H. *Malformations congénitales, ecc.* Rev. neurol., 1907.
127. Edinger. *Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems.* Deutsc. Med. Woch., 1904, n. 45, 49, 52, 1905, n. 1-4.
128. Ferrannini A. *Sulla patogenesi delle sclerosi neuro-centrali giovanili.* Giornale intern. delle Scienze mediche, 1905.
129. Ferrier e Chassin. *Cas atypique de maladie de Friedreich.* Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris, 1906, 25 luglio, pag. 880.
130. Foix e Trétiakoff. *Les lésions médullaire au cours de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, etc.* Bull. et Mém. de la Soc. d. Hôp. de Paris, 1920, n. 28, pag. 1140.
131. Giannelli A. *Eredo-lue; sindrome di Friedreich.* Atti del I Congresso della Società Italiana di Neurologia, 1908. Napoli, pag. 152.
132. Id. *Beiträg. zum Studium der hered. lues (Friedreichsches Symptom).* Monatschrift f. Psych., 1911, vol. 30, fasc. I, pag. 32.
133. Ghilarducci. *Su alcuni casi di sindrome del Friedreich associato a sindromi miopatiche.* Policlinico, 1906, pag. 1442.

134. GOODHART. *A case of Friedreich hereditary ataxia*. Journal of nerv. a. ment. diseases, 1919, aprile, vol. 49, n. 4, pag. 314.
135. HANSEMANN. *Friedreich's Atassie*. Deut. med. Woch., 1913, n. 3, pag. 138.
136. HIGIER H. *Pathol. d. angebor. und hered. Krankheiten*. Archiv f. Psych., 1911, vol. 48.
137. HOFFMANN. *Zur Lehre von der hered. spin. Ataxie*. Verhandl. d. deut. Kongress f. inn. Med., 1911.
138. KAUFMANN. *Friedreich's Ataxia*. British Med. Journal, 1901, I, pag. 518.
139. KLIPPEL M. e DURANTE. *Contribution à l'étude des affections nerveuses familiales et héréditaires*. Sémaine médic., 1892, pag. 467. — Rev. de med., 1892, pag. 745.
140. KOLLARITS. *Die heredodegenerative Krankheit*. Heilkunde, 1907, n. 1.
141. ID. *Beiträge zur Kenntniss der vererbten Nervenkrankheiten*. Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk., 1906, vol. 30, pag. 293.
142. KRAUS F. Allgemeine Pathologie. Klinische Syzygiologie. Lipsia, Thiene, 1919.
143. JENDRASSIK E. *Ueber Paralysis spastica und ueber die vererbten Nervenkrankheiten im Allgemeinen*. Deut. Archiv f. Klin. Med., 1897, vol. 58, pag. 137.
144. ID. *Zweiter Beiträg zur Lehre von den vererbten Nervenkrankheiten*. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1898, vol. 61, pag. 187.
145. LAIGNEL, LAVARTINE e NOGUES G. *Maladie de Friedreich revélée par la guerre*. Rev. Neurol., 1917, 2° Sem., pag. 297.
146. LANNOIS e POROT. Revue de Médecine, 1905, pag. 853, n. 11.
147. LETULLE e VAQUEZ. *Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie*. C. R. de la Soc. Biol. Paris, 1890, vol. 42, pag. 21.
148. LEVI. *Su 19 casi di morbo di Friedreich*. I Congresso Italiano di Neurologia, 1908, Napoli.
149. LLOYD J. H. *Un caso di atassia di Friedreich*. Journal of nerv. a. ment. disease, 1915, marzo, pag. 156.
150. LONDE P. F. L. *Maladies familiales du système nerveux. De l'hérédo-ataxie cérébelleuse*. Thèse de Paris, 1895.
151. LUBARSCH. *Die Fortschritte der pathol. Anatomie der Syphilis*. Klin. Woch., 1922, n. 20, pag. 1023.
152. LUGARO E. *Preformismo ed epigenesi nello sviluppo del sistema nervoso*. Atti del I Congresso della Società di neurologia, 1908. Napoli, pag. 425.
153. LÜTHJE H. *L'atassia ereditaria (malattia di Friedreich)*. *Leyden-Klemperer*. La clin. contemporanea, vol. VI, trad. ital. Soc. Ed. Libraria, 1909.
154. MARIE P. *Leçons sur la maladie de la moëlle épinière et Traité de médecine de Charcot*.
155. ID. *Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse*. Sém. médicale, 1893, pag. 444.
156. MASSALONGO R. *Les névropathies familiales*. Sémaine médicale, 1908, pag. 536.
157. ID. *Le nevropatie familiari*. Relazione al XVIII Congresso di medicina interna in Roma, 1908.
158. ID. *Della sindrome atassica eredo-famigliare e sue varietà*. Policlinico, Sezione medica, 1917, pag. 229.
159. MEDIN. Neurol. Centralbl., 1896, pag. 764 (citato da SCHOB).
160. MELTZER. *Ein Fall von Friedreich'sche Krankheit, mit Diabetes mellitus*. Münch. med. Woch., n. 48, 1908, pag. 2492.
161. MENSI E. *Contributo allo studio della sif. ered. del sistema nervoso*. Riv. di clin. pediatrica, 1921, vol. 19, fasc. I, n. 1.
162. MINO P. *Eredità, costituzione ed individualità*. Arch. di patologia e clinica medica, 1922, vol. I, n. 3.
163. ID. *La dottrina moderna dell'eredità nella patologia umana*. Minerva medica, 1922, n. 4.
164. ID. *L'applicazione delle leggi di Mendel allo studio delle malattie ereditarie*. Riforma medica, 1922, n. 23.
165. ID. *Metodologia delle ricerche genealogiche e statistiche per lo studio dell'eredità nell'uomo*. Archivio di patologia e clinica medica, 1922.
166. ID. *Sulle malattie ereditarie e sulla loro etiologia*. Arch. di Antropologia crim., psich. e med. leg., 1922.
167. MÜLLER E. *Zur Pathologie der Fr. Krankheit*. Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk, vol. 32.
168. MURRAY. *A case of Friedreich's Ataxia*. Lancet, 1898, 24 dic., p. 1706.
169. NAUMANN. *Friedreich's Krankheit*. Neurol. Centralbl., 1912, n. 23.

170. Olénoff M. *Essai sur l'hérédité dans la maladie de Friedreich.* Thèse de Montpellier, 1903, n. 7, 3 aprile.
171. Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten 6° Aufl.* Berlino, Karger, 1913.
172. Paravicini. *Observation d'ataxie cérébelleuse spinale, etc.*, Corresp. f. Schweiz. Aerzte, 1901, n. 10, pag. 305.
173. Pfaundler. *Knabe mit Friedreichscher Krankheit.* Münch. med. Woch., 1909, p. 47.
174. Pinard M. *Maladie de Friedreich.* Presse médicale, 1921, n. 52, p. 519.
175. Pitt N. *On a case of Friedreich's disease.* Guy's Hosp. Reports, vol. 44, pag. 369 (Cit. da Cousot).
176. Plate. *Vererbungslehre.* Lipsia, 1913.
177. Raymond F. *An address on the so-called, etc.* British med. Journal, 1908, n. 2479, p. 4.
178. Rossi E. *Due casi singolari di malattia di Friedreich.* Il Manicomio moderno, 1892, fasc. 2-3, pag. 238-281.
179. Ruggieri L. M. *Su due casi di malattia di Friedreich.* Rivista Ospitaliera, 1913.
180. Schaffer K. *Die allgemeine histopathol. Charakterisierung der Heredogeneration.* Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych., 1920, vol. VII, fasc. 2, pag. 193.
181. Id. *Zur Pathologie und pathologischen Histologie der spastischen Heredodegeneration.* Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk., vol. 73. fasc. 1-2, pag. 101.
182. Id. *Tatsächliches und Hypothetisches aus der Hystopathologie der infantil. amaur. Idiotie.* Arch. f. Psych., 1922, vol. 64. fasc. 5, pag. 1570.
183. Schob E. *Symptome Friedreichscher Krankheit bei einem hered-luet. Kinde.* Münch. Med. Woch., 1912, pag. 1830.
184. Id. *Weitere Beiträge zur Kenntniss der Friedreich-ähnlichen Krankheitsbilder.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1921, vol. 73, fasc. 13, pag. 188.
185. Id. *Ueber der Friedreichschen Erkrankungen ähnliche Krankheitsbilder bei hereditäre Lues.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1913, Original, vol. 15, fasc. 1-2, pag. 152.
186. Id. *Ueber Kleinhirnatrophie.* Klin. Woch., 1922, n. 15, pag. 755.
187. Schönborn S. *Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Kombin. Systemerkrankungen.* Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk., vol. 18, 1900.
188. Id. Neurol. Zentralbl., 1901.
189. Schterbak. *Ueber die Kleinhirnhinterstrangbahn und ihre physiologische und pathologische Bedeutung.* Neur. Zentralbl., 1900.
190. Schultze Fr. *Zwei Fälle von Friedreichsche Krankheit.* Deut. Med. Woch., 1904.
191. Senator H. *Ueber heredit. Ataxie. (Friedreichsche Krankheit).* Berl. klin. Woch., 1893, n. 21.
192. Siemens H. W. *Einführung in die allgem. Konstitutions und Vererbunspathologie.* Berlino, Springer, 1921.
193. Smith-Traviers. *Case of Friedreich's Ataxy.* British med. Journ., 1901, pag. 150.
194. Sonnek. *Friedreich's Ataxie.* Casop. lek. cesk., 1913, n. 26, rec. in Deutsche med. Woch., 1913, n. 32, pag. 1563.
195. Spiecker A. *Beiträge zum Studium der hered. Lues des Nervensystems (Friedreichsche Symptom.).* Jahrbuch. f. Kinderheilkunde, 1914, 1° maggio, vol. 79 (della III Serie, 29°), fasc. 5, pag. 519.
196. Spiller W. *Fr. Ataxia.* The Journ. of nervous a. ment. disease, 1910, vol. 37, n. 7. pag. 411.
197. Starr A. *Friedreich's Ataxia.* Journ. of nerv. a. ment. disease, 1898.
198. Stein S. *Ueber einen eigenartigen Fall von Fr. Ataxie, etc.* Berl. Klin. Woch., 1897, n. 17.
199. Id. *Kasuist. Beitrag zur hered. Ataxie.* Prager med. Woch., 1902, n. 1, pag. 133.
200. Steiner. *Demonstr. von 2 Fälle d. hered. Ataxie (Fr.).* Berl. Klin. Woch., pag. 1642, 1912.
201. Stintzing. *Fr. Ataxie.* Deut. med. Woch., 1913, n. 3, pag. 142.
202. Strakosch H. H. *Beitrag zur Aetiologie der Fr. Ataxie.* Inaug. Dissert. Gottinga, 1909.
203. Taddei G. *Le forme di passaggio fra atassia ereditaria di Friedreich ed eredo-atassia cerebellare di Marie.* Riv. crit. di clin. med., 1921, n. 15.
204. Taylor J. *Cas de maladie de Friedreich consécutif à la diphthérie.* Proc. of the Roy. Soc. of Med. of London, vol. VIII, n. 3. Neurolog. Section, 14 dic. 1913.

205. TEDESCHI A. *Die Friedreichsche Krankheit*. Zieglers. Beiträge, 1895, vol. XX, fasc. 1.
206. TEDESKO. Deut. med. Woch., 1911, n. 51, pag. 2408.
207. THOMAS et ROUSS. *Sur une forme de hérédo-ataxie cérébelleuse*. Rev. de Med., pagina 762, 1901.
208. THOMAS e DURUPT. *Examen du nevrasse dans un cas de maladie de Fr., etc.* Rev. Neurol., 1912, 2° sem., pag. 317.
209. THOMSON H. C. *Hereditary spastic paraplegia. Its relation to Friedreich disease and its claims to be considered as a clinical entity*. Brain, 1904, vol. 103, pag. 412.
210. URECHIA e MIHALESCU. *Ein Fall von Friedreichscher Krankheit syphilitischer Natur*. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u Psych., 1921, vol. 71, pag. 207
211. VERAGUTH O. *Ueber Friedreichsche Ataxie*. Ref. in Corresp. Bl. f. Schweiz Arzte, 1899-1900. 30, 173.
212. VERHOOGEN R. *Deux cas de maladie de Friedreich*. Journ. de Méd. de Bruxelles, 1895, n. 3.
213. VINCELET. *Étude sur l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich*. Thèse de Paris, Carré et Naud, 1900.
214. VORKASTNER. *Friedreichsche hereditäre Ataxie*. Deut. Med. Woch., 1912, n. 50, pagina 2385.
215. ID. *Ueber hereditäre Ataxie*. Med. Klin., 1914, pag. 360, n. 9.
216. VUITELET J. *Etude sur l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich*. Paris, 1900. (Cit. da COUSOT).
217. WEINBERG W. *Auslesewirkungen bei biologisch-statist. Problemen*. Arch. f. Rassen. und Gesellschaftsbiol., 1913, pag. 4-5.
218. ID. *Zur Methodik der Vererbungsstatistik, etc.* Münch. Med. Woch., 1922, n. 20, f. 748.
219. WESTPHAL. *Fr. Krankh. (juvenile ataxie)*. Deut. med. Woch., 1910.
220. WICKEL F. C. *Ein Fall von Friedreischscher Krankheit*. Münch. med. Woch., 1900, n. 8, pag. 249.
221. WILLIAMS E. M. The Americ. Journ. of the med. Sciences, sett. 1914, vol. 148, n. 3, pag. 587.

RIVISTE CRITICHE

La funzione stenica e la malattia di Erb-Goldflam.

(Rivista critica).

Dott. G. Calligaris, libero docente di Neuropatologia nell'Università di Roma.

Non senza esitazione risollevo qui il problema riguardante la patogenesi ancora incerta della miastenia grave pseudo-paralitica, e faccio oggi l'ipotesi che si tratti di una malattia del sistema motorio extrapiramidale. La supposizione pecca forse di eccessiva audacia, dopo che gli anatomo-patologi hanno trovato nei muscoli evidenti lesioni interstiziali e parenchimatose, tuttora di dubbia interpretazione, e mentre i clinici pare siano decisi a considerare questa forma morbosa, a somiglianza della paralisi periodica familiare, come una vera miopatia primitiva (Goldflam, Jolly, Strümpell, Liefmann, Link, Buzzard, Hunn, Boldt, Marinesco, Klippel e Villaret, Frugoni, Nazari, Roussy e Rossi, ecc.).

Ma la teoria miopatica non può non essere molto scossa al presente, quando noi vediamo il fallimento completo di quella simile sostenuta in passato per il morbo di Parkinson da una lunghissima schiera di ricercatori, che dopo il Leyden (1876) si susseguirono ininterrottamente, nel giro di quarant'anni.

Per quanto numerosi fossero infatti quei reperti che ci mostravano lesioni non equivoche della fibra muscolare nella *Paralysis agitans*, più dubbio non c'è sulla sua natura extrapiramidale, quantunque ancora oscura ne resti la patogenesi e imprecisabile ne sia il substrato anatomico, che con la massima probabilità sconfina dal ristretto campo pallidale di Hunt.

Alla teoria miopatica del morbo di Erb-Goldflam si oppone quella endocrinica, senza che i partigiani di quest'ultima siano però d'accordo sulla ghiandola che dovrebb'essere più sicuramente incriminata (tiroide, paratiroide, capsule surrenali, ecc.). In questi ultimi tempi, com'è noto, l'attenzione dei patologi si è particolarmente diretta sul timo; ma oggi Pierre Marie, Bouttier e Bertrand (1), i quali hanno studiato dal punto di vista anatomo-clinico un caso grave di miastenia pseudo-paralitica, tendono nuovamente a chiamare in causa le surrenali. Si trattava di un ammalato con accessi imponenti, che migliorò in modo rapido mediante l'opoterapia surrenale; però dopo 4-5 mesi vi fu peggioramento, insorsero crisi dispnoiche, e si manifestò edema polmonare che lo condusse a morte.

L'esame anatomico non rivelò lesioni a carico del sistema nervoso, mentre invece erano considerevoli quelle dei muscoli (infiltrazione linfoide) e delle capsule surrenali. Considerando anche il pronto miglioramento constatato con l'estratto delle capsule stesse (Sézary, Claude, Vincent e Verdun avevano già fatta un'eguale constatazione in altri casi), gli autori pensano che la malattia stia verosimilmente in stretto rapporto con alterazioni del sistema surreno-muscolare.

Le relazioni fra l'astenia e le capsule surrenali sono troppo note, perchè sia necessario insistere su questo punto. Nel morbo di Addison l'astenia, come si sa, costituisce uno de' sintomi cardinali, ed anzichè essere costante può, in alcuni casi, presentarsi ad accessi periodici (Gallais). Anche l'amiostenia post-grippale, come

(1) P. Marie, H. Bouttier et Jvan Bertrand. *Étude anatomo-clinique d'un cas grave de myasthénie de Erb-Goldflam.* Ann. de méd., n. 3. 1921.

quella post-encefalitica e tossi-infettiva in genere (l'astenia è un sintoma comunissimo in patologia medica), venne da alcuni messa in rapporto con una disfunzione di queste ghiandole; ma quantunque si conosca un'astenia di origine disendocrinica (per es. quella del climaterio nella donna), e si sappia che l'organoterapia, anche ultimamente adoperata dal Garretson e da Mc Nulty, abbia prodotto buoni effetti in casi di «debolezza nervosa», troppo non si deve generalizzare, perchè, come vi sono delle amiostenie di natura endocrinica (*Endocrinasthenia* di Garretson, *Endocrine exhaustion* di Hoxie) (1), altre ne esistono che hanno una primitiva origine cerebrale, organica o funzionale, che sono di provenienza periferica (Negro), oppure vasale (la *claudicatio intermittens* di Charcot venne infatti chiamata da Higier «*miastenia parossistica angiosclerotica*»).

Di mano in mano che si allarga l'orizzonte del nostro sapere, noi meglio intravvediamo le correlazioni intime e le interdipendenze prestabilite che certamente, infallibilmente, esistono fra tutti gl'ingranaggi e fra tutte le funzioni della macchina vivente. Nella trascuranza di questo principio fondamentale sta forse la ragion per cui si smarrisce così spesso la diritta via, quando si va alla ricerca delle cause dei morbi. Confondiamo molte volte fenomeni secondari con fenomeni causali primitivi: non vediamo il *primum movens* ma solo l'*ultimum movens*, cadiamo troppo facilmente nell'antico errore del *post hoc*. Crediamo che per ogni funzione ci sia una sola rappresentazione, mentre invece le rappresentazioni sono molteplici; pensiamo che una sola debba essere sempre la *causa causans* di ciascuna forma morbosa, mentre in molti casi le determinanti possono essere diverse, e sono così numerose come le «ripresentazioni» della funzione lesa.

Un disordine delle ghiandole a secrezione interna può dare una sindrome miastenica? Sì. Una malattia del neurone periferico o della fibra muscolare (il limite netto fra la patologia della fibra striata e quella della placca nervosa motrice esiste soltanto nei nostri schemi, perchè il sistema neuro-muscolare rappresenta una unità), può determinare un disturbo miastenico? Certamente. E un turbamento psichico può dare effetti analoghi, senza dubbio. Ma oggi noi sappiamo ancor di più. Sappiamo per es. che una paralisi unilaterale del simpatico è sufficiente per modificare la secrezione urinaria da parte del rene omolaterale (Eppinger), e che non solo le alterazioni delle ghiandole sanguigne danno ripercussioni cerebrali (certamente elettive), ma a loro volta anche le funzioni corticali (psichiche) possono da per sè stesse determinare delle modificazioni ormoniche e produrre per questa via alterazioni umorali, con conseguenze di stati patologici aventi base organica. Ecco il circolo vizioso, complicatissimo ed occulto. Anche il «metabolismo basale» pare specialmente regolato dal sistema endocrino. Può essere quindi che un'alterazione muscolare, o surrenale, o timica, ecc., sia l'origine prima di una paralisi astenica; ma può anche essere che la causa efficiente sia una malattia neurogena, e che le affezioni muscolari o ghiandolari non altro rappresentino che ripercussioni secondarie ed effetti a distanza di specializzate e primitive lesioni del sistema nervoso centrale. Questo è il nuovo problema delle influenze reciproche e delle mutue corrispondenze lontane, che oggi si erge come un immenso poliedro dalle cento facce nel campo della nostra scienza, pieno di segreti per il fisiologo e pieno di promesse per il clinico.

Per scrutare un po' più da vicino la genesi di quel morbo (o di quella sindrome) di Erb-Goldflam che qui ci occupa, proviamoci dunque a ritornare sui nostri passi e a tentare le nuove vie.

Cominciamo innanzi tutto col rivolgerci questa prima domanda: nel quadro clinico classico, o nei diversi quadri clinici che vennero offerti da tale forma mor-

---

(1) Cfr. SÉZARY. *Le astenie di origine endocrinica.* Presse médicale, 28 gennaio, 1922.

bosa, secondo quanto sappiamo dalla letteratura, si è mai trovato qualche sintoma che bene non si accordasse con la teoria periferica o miopatica della malattia, ma che anzi male vi corrispondesse?

Per quanto si sappia che vi sono delle forme di passaggio fra la miastenia pseudo-paralitica e le miopatie tipiche, constatiamo intanto che le miopatie protopatiche, nella grandissima maggioranza de' casi, sono disgiunte dalla sindrome miastenica di Erb (1). È ben vero che il Fuchs è il Cohn (1903) osservarono delle forme di transizione fra la miastenia e la miotonia, ma l'argomento è di scarso valore, perchè anche la patogenesi della malattia di Thomsen è oggi sotto revisione. Io ho esaminato un fanciullo con postumi di encefalite letargica, che di tanto in tanto, mentre camminava, veniva inchiodato al suolo da una improvvisa contrattura degli arti inferiori. Quantunque l'attacco miotonico non si manifestasse soltanto all'inizio del movimento, il fenomeno offerto dal paziente, per certo affetto da un disturbo nel territorio del sistema motore extrapiramidale, era così fatto da richiamare alla mente il quadro della miotonia congenita, che già il Roux aveva considerato, insieme con il morbo di Parkinson, come una malattia del tono.

Anche l'Hall (2), in un suo recente lavoro, fa notare le grandi rassomiglianze che esistono fra i disturbi del morbo di Thomsen e quei disordini che spesso si notano nell'innervazione motoria extrapiramidale, specialmente nella malattia di Wilson (crisi miotoniche). Le lesioni muscolari riscontrate nella miotonia congenita potrebbero dunque anche essere secondarie ad un'affezione primitiva del sistema nervoso centrale, che governa la motilità involontaria.

Nel morbo di Erb venne qualche volta osservato il riso spastico. Senza dubbio questo sintoma è di origine centrale, e nulla ha che fare con i fenomeni miopatici. Non inutile sarà il lavoro dello studioso che — valendosi delle monografie più recenti e più complete — volesse ricercare quali altri sintomi, da questo o da quell'osservatore allegati al complesso clinico della miastenia grave, esulano certamente dalla patologia muscolare e denunziano evidentemente la loro origine centrale.

Il D'Amato (3) si è posto da poco tempo su questa retta via, segnalando alcuni fenomeni che non fanno parte del corteo abituale della malattia, ma che pur vennero riscontrati in alcuni casi, come ad es. la scialorrea (Grocco, Dejerine e Thomas), l'iperidrosi, i disturbi vasomotorii (Albertoni, Murri, Grocco, Raymond ecc.), le parestesie, più raramente l'ipoestesia, l'ambliopia e l'ipertermia d'incerta origine. Egli stesso, in un suo paziente, ha notato la presenza di disturbi parestesici, secretorî (iperidrosi palmare con desquamazione cutanea simmetrica da *sudamina*) e vasomotorî (dermografismo rosso, rossore di un padiglione auricolare e pallore dell'altro, edemi fugaci nei piedi e nel volto). Anche il segno di Joffroy, consistente nella mancanza di corrugamento della fronte durante la rotazione in alto dei bulbi oculari, constatato dal detto osservatore nel suo malato, potrebbe essere l'espressione di un turbamento nel meccanismo delle sinergie centrali. Sospetta egualmente è in quel caso l'origine centrale della emilateralità predominante dell'amiostenia (più accentuata a destra, e più lieve a sinistra). Io faccio infine notare che anche lo stato dei riflessi tendinei, i quali possono essere dimi-

(1) L'andatura anserina, osservata in qualche raro caso di malattia di Erb e ultimamente anche dal D'Amato, non è sufficiente a dimostrare il suo rapporto con una malattia primitiva dei muscoli del bacino perchè, all'infuori delle miopatie, si può, ad es., riscontrare anche nella «*Dystonia musculorum deformans*» o «*Dysbasia lordotica progressiva*», che oggi viene considerata come una malattia del tono e si mette in stretto rapporto con le forme patologiche di origine extrapiramidale (atetosi, pseudosclerosi, morbo di Wilson, ecc.).

(2) HALL. *La dégénéréscence Hépato-lenticulaire.* Masson, Paris, 1921, pag. 175.

(3) D'AMATO. *Su di un caso di morbo di Erb-Goldflam.* Il Policlinico, Sez. med., fasc. 10, 1921.

nuiti (1), ma pare che il più delle volte sieno accentuati in questa malattia, non è molto favorevole alla dottrina miopatica, quantunque in suo sostegno si ricordino le rare osservazioni di atrofie circoscritte e quelle, più comuni, d'ipoeccitabilità elettrica, reperti questi che, a mio modo di vedere, molto valore non meritano da parte dei sostenitori della dottrina miogena, contro la quale starebbe invece il fatto, posto in evidenza anche dallo stesso D'Amato, che cioè gli accumuli parvicellulari in alcuni casi mancano e in altri si riscontrano, oltre che ne' muscoli, anche in differenti tessuti e in organi diversi (fegato, pancreas, tiroide, ecc.). Sappiamo infine, che parallelismo non vi è fra i sintomi clinici e i reperti istologici (Schäffer e Brieger).

Quantunque esistano dei casi di miastenia a tipo inferiore, si sa che questi non sono frequenti, e che una caratteristica della malattia è quella d'iniziarsi nei muscoli animati dai nervi cranici (blefaroptosi, debolezza ne' muscoli della masticazione, della deglutizione e della fonazione) e dai nervi cervicali (paresi dei muscoli della nuca), come venne constatato dall'Erb fin dalla sua prima memoria (1878). Ora non si può dire che questo inizio quasi stereotipo nel dominio dei nervi peduncolari e bulbo-pontini con estensione discendente, rappresenti un fatto molto favorevole alla teoria miopatica della malattia. Si fece notare da qualcuno, che vengono prima interessati i muscoli più comunemente spinti all'azione, e quindi più facilmente faticabili. Ma l'interpretazione non riposa sopra basi molto solide, perchè, se così fosse, non solo in un dattilografo ed in un pianista di professione, ma in ogni lavoratore delle braccia la miastenia di Erb dovrebbe iniziarsi negli arti superiori, cosicchè non sarebbe più appropriata la denominazione di paralisi astenica «bulbare». Se si mette in rapporto la localizzazione primitiva con l'iperfunzione dei muscoli corrispondenti e con la specificità differenziata dei movimenti che ne dipendono, l'astenia dovrebbe iniziarsi più verosimilmente nella mano destra, come più precoce, nelle sue dita, è generalmente il tremore del morbo di Parkinson.

Il Coriat (2), che ha una grande esperienza personale sul morbo di Erb avendone osservati 18 casi, avrebbe infatti notato che i sintomi bulbari possono mancare nelle forme lievi, e che il disturbo spesso fa la sua prima comparsa in un arto molto esercitato nel lavoro comune, come si verifica nelle neurosi professionali. Però anche tali constatazioni (probabilmente trattavasi in alcuni di questi casi di una sindrome miastenica di origine periferica), non infirmano il fatto ben stabilito, che cioè nel maggior numero dei malati manca un rapporto evidente fra l'iperfunzione e la meiopragia e che, per regola generale, i sintomi bulbari non solo non fanno difetto, ma anzi dominano la scena patologica per la loro imponenza, tanto da conferire alla malattia la sua precisa denominazione.

L'insorgenza, che invece di avvenire in modo lento e insidioso può talora verificarsi bruscamente, oltre che essere preceduta da una fatica eccessiva, da un trauma, da cause reumatizzanti (Allbutt, Albertoni, D'Amato, ecc.), da una malattia infettiva (difterite, erisipela, tifo influenza, ecc.), da una intossicazione (alimentare, intestinale, renale, ecc.), può seguire ad un'emozione (ved. gli ultimi casi di Koelichen, di Schlapp e di Völsch), ed è spessissimo accompagnata da cefalea, a volte intensa, che in alcuni casi si associa a vertigine ed a congestione della fac-

(1) Nemmeno l'ipo-riflessia tendinea, quando esiste, può qui deporre in favore di un'alterazione muscolare, perchè noi sappiamo che, per es. negli stati di grave esaurimento funzionale il rotuleo temporaneamente si attenua. Sarebbe però desiderabile che il comportamento dei riflessi fosse più minutamente studiato in questa malattia, considerando tali fenomeni in rapporto alla loro esauribilità — ricerca che venne già fatta, ma con risultati contraddittorii — e specialmente in relazione con le eventuali differenze che potrebbero esservi fra i periodi normali e quelli di crisi miasteniche.

(2) Coriat. *Some personal experiences with cases of myasthenia gravis.* Journ. of the Americ. Med. Assoc., n. 4, 1921.

cia (1). Tutti questi fatti, bisogna convenire, non benissimo si accordano con la teoria miopatica, secondo la quale i muscoli malati non potrebbero più utilizzare le materie energetiche di riserva, tanto più che sempre non vi sfugge nemmeno il sistema muscolare liscio; e infatti si è riscontrato in questa malattia anche il facile esaurimento dello sfintere irideo (Grocco), come invece nel morbo di Thomsen vennero segnalati dei movimenti miotonici della pupilla (Saenger), e si notò il segno di Graefe (Sedgwick ed altri). Anche l'instabilità dei sintomi e le oscillazioni della malattia che può presentare un decorso a *poussées*, con delle soste durante le quali il paziente pare guarito (ved. ultimo caso di D'Amato), ci richiamano alla mente le vicende variabili della sclerosi a placche anzichè le deficienze stabili della distrofia muscolare, legate a lesioni permanenti. Nel parkinsonismo post-encefalitico avvengono spesso, come vedemmo negli ultimi tempi, queste riacutizzazioni e queste remissioni di sintomi e si nota una simile saltuarietà od incostanza di fenomeni, cosicchè le «crisi miasteniche» si potrebbero, fino ad un dato punto, paragonare alle «crisi ipertoniche» (*crises parkinsoniennes* di Sainton e Schulmann).

Il miastenico sta meglio al mattino, e compie regolarmente i primi movimenti che poi vengono a far difetto perchè i muscoli chiamati in azione, essendo alterati — così si dice — dopo pochi sforzi si esauriscono. Tutto ciò può corrispondere al vero sotto un certo aspetto, ma il fatto non è sufficiente, secondo me, per dimostrare in modo assoluto l'origine miopatica della malattia. Ai neurologi è noto il caso di Davidenkof (2) (1913), che ci mostra ad es. come una sindrome nervosa simile a quella prodotta dalla degenerazione lenticolare progressiva (morbo di Wilson) possa comparire in modo transitorio e periodico. Un ragazzo di 15 anni, che nei primi 10-20 minuti dopo il risveglio poteva eseguire in modo normale tutti i movimenti, successivamente cadeva in uno stato di inattività e presentava rigidità muscolare senza paralisi, lentezza dei movimenti, tremore ritmico, anartria, disfagia, stato catalettico.

Pochi mesi prima della guerra, il Meige presentò alla Soc. de Neurologie una fanciulla di 13 anni con uno speciale disturbo della parola (*Dysphasie singultueuse*), che però mancava al mattino, quand'ella si destava dal sonno: «Au réveil la fillette parle à peu près correctement, souvent même avec facilité; peu à peu elle n'arrive plus qu'à grand' peine à s'exprimer» (3).

Fenomeni di esaurimento muscolare possono dunque anche essere di origine nervosa primitiva. La esauribilità dei gruppi muscolari nel morbo di Erb potrebbe perciò dipendere in primo tempo da una neuro-astenia, anzichè da una mio-astenia. Se poi in secondo tempo anche la fibra muscolare ammala per simpatia e perchè ne risulta perturbato il trofismo, allora si stabilisce uno di quei circoli viziosi che sono di regola nella patologia umana, ed è ben concepibile come possa concorrere ad aggravare il disturbo neuro-astenico lo stesso apparecchio locomotore, colpito per contraccolpo nel libero gioco de' suoi congegni.

Ma oltre alla teoria miopatica e a quella endocrinica della *Myasthenia gravis pseudoparalytica*, a parte l'ipotesi di una nevrosi bulbo-spinale che darebbe un'ipocinesia funzionale intermittente (Massalongo), e a prescindere da quelli che non la ritengono un'entità nosologica distinta ma la considerano, come Leclerc e Lermonnat, una sindrome che può avere origini diverse (*Myasthenische Symptomencoplex* di Kollaritis), vi è un'altra dottrina che pone questo morbo in rapporto con

---

(1) Vennero accusati anche dei dolori diffusi di tipo reumatoide, che però non sono rari nello stadio iniziale del morbo di Parkinson e nelle sindromi similari.

(2) DAVIDENKOF *Sur un syndrôme peu connu: la rigidité paralysante de l'état de veille. Contribution à l'étude du «syndrôme lenticulaire»*. L'Encephale, 1913, n. 9.

(3) MEIGE. *Dysphasie singultueuse avec réactions motrices tétaniformes et gestes stereotypés*. Soc. de Neurol. de Paris, 12 février, 1914.

un'affezione dei neuroni motori inferiori bulbo-spinali, vale a dire in relazione con una poliomielite o con una polioencefalite superiore ed inferiore (Murri, Anderson. Roemer, Palmer, ecc.).

Ultimamente lo Zuccòla (1) avendo osservato, in un bambino di 7 anni, una miastenia grave manifestatasi durante un'epidemia di poliomielite, si è domandato egualmente se la malattia di Erb debba, in accordo con l'ultima teoria suesposta, essere identificata in realtà con una forma spuria o abortiva della paralisi infantile.

Quantunque non si possa dire con l'Oppenheim che si tratta nella miastenia di una «paralisi bulbare senza lesioni anatomiche», perchè delle alterazioni varie (per vero poco caratteristiche e non costanti) vennero già trovate nelle cellule gangliari come nelle radici anteriori, così nel sistema vasale (Kalischer, Marinesco) come nella *cortex cerebri* (Dejerine e Thomas), mi pare però che sia difficilmente accettabile, in ogni caso, l'assimilazione dei due processi morbosi: malattia di Heine-Medin e malattia di Erb-Goldflam. I due quadri clinici, per chi ben guardi, sono molto diversi, senza dire che l'epoca della loro presentazione vale da per sè sola a stabilire una differenza fondamentale. Per es. nel piccolo paziente dello Zuccòla quelle «frequenti crisi di pianto e di riso senza causa apparente», a mio giudizio esulano dal quadro comune (senza localizzazioni cerebrali) della *paralysis spinalis infantum*, sia pure in una sua forma attenuatissima. Ciò non vuol dire che questo caso diligentemente raccolto sia privo di valore. Se infatti ci limitiamo a riguardare quello stato morboso quale «sindrome di una lesione consecutiva ad una malattia infettiva in genere» come spesso accade (stati miastenici vennero notati anche nelle *lues cerebri* (Schönfeld) e non sono rari nella tubercolosi), e come del resto lo stesso Autore finisce da ultimo con l'ammettere, non scarsa è la sua importanza per le nostre considerazioni.

Non c'è dubbio che nella paralisi bulbare astenica siano qualche volta presenti dei sintomi che noi abbiamo imparato in questi ultimi tempi a conoscere nelle malattie del sistema motorio extrapiramidale come la *facies figé*, l'ipotonia facciale, il riso trasversale, la salivazione, i disturbi sudorali e vasomotorî, l'ipocinesia (il Finizio ha chiamato la malatia «ipocinesi di Erb»), le paresi passeggere degli arti, specialmente a tipo rizomelico, la faticabilità nella ripetizione dei movimenti, la disartria, la diplopia, le crisi di riso, di dispnea o di tachicardia.

In un paziente di Walter (1916), con associazione di sindrome miastenica e amiotonica, vi erano contrazioni fibrillari e clonie. Sicard e Forestier hanno egualmente riferito da poco tempo un caso di astenia bulbo-spinale in una donna, nella quale, due anni e mezzo dopo l'inizio del male, insorsero delle contrazioni fibrillari nei muscoli trapezi, sterno-mastoidei e deltoidei, e si manifestò un'esagerazione dei riflessi tendinei. Dicono i surricordati Autori che tali fenomeni sopraggiunti non dovrebbero essere considerati come segni di un'incipiente sclerosi laterale amiotrofica (secondo qualche neurologo esisterebbero delle forme di passaggio fra le due malattie), ma bensì come effetti «d'une répercussion irritative plus grande du processus toxique sur les grosses cellules antérieures et sur les faisceaux pyramidaux ou para-pyramidaux» (2).

In qualche caso non mancarono disturbi vescicali precoci (Curschmann, Pulay), e si riscontrò altresì il fenomeno di Chwostek.

L'antiflessione del capo, che noi vediamo nel morbo di Parkinson e nelle sindromi parkinsoniane post-encefalitiche in causa dell'ipertonia, la ritroviamo qui per effetto dell'astenia e dell'ipotonia. Durante una crisi astenica, il capo — come

(1) ZUCCÒLA. *Sulla «Myasthenia gravis»*. Il Policlinico, Sez. prat., 1921, fasc. 41. Soc. de Neurol. de Paris, Séance du 1er décembre 1921.

(2) SICARD et FORESTIER. *Myasthénie bulbo-spinale avec contractions fibrillaires.*

nell'amiotonia congenita di Oppenheim — diviene ciondolante. « This is quite characteristic of the disease » — scrive il Gordon nel suo Trattato.

Esiste inoltre qualche elemento comune con la narcolessia, per es. la ptosi palpebrale e l'aspetto sonnolento. Un ammalato di Silva, dopo breve cammino si abbandonava stremato di forze e si addormentava. Anche nel primo caso che si conosce, descritto dal Wilks nel 1877, si trattava di una ragazza che, al dire dell'osservatore, dava l'immagine di una letargica più che di una paralizzata.

Dobbiamo infine ricordare che il Langelaan (1), il quale ci ha svelato con molto acume le stimmate nervose dei soggetti, specialmente di sesso femminile (anche la miastenia bulbo-spinale è più frequente nelle donne che negli uomini), che presentano quel difetto costituzionale di sviluppo illustrato dallo Stiller (*Morbus asthenicus*) e che noi riconosciamo nella pratica, ci fa osservare la frequenza del ginocchio valgo e del piede piatto (stato atonico e rilassamento dell'apparecchio legamentoso), di una leggera ptosi palpebrale, della *facies apatica*, della neurosi cardiaca, della visceroptosi, del riso spasmodico, ecc., sintomi tutti che possono far parte delle note sindromi distoniche. Non si tratta, dice il Langelaan, di un disturbo funzionale dei muscoli, ma del sistema nervoso. L'Oppenheim, nella sua monografia sul morbo di Erb (1901), aveva del pari notata la frequente combinazione della malattia con altri sintomi degenerativi (polidattilia, infantilismo, ptosi congenita, emiatrofia facciale, anomalie del sistema nervoso), e da poco tempo l'Hase (cit. da Schäffer e Brieger) l'ha egualmente riscontrata in una famiglia nella quale abbondavano stimmate di natura endocrinica da un lato, e di natura « nervosa » dall'altro.

Anche i psichiatri che hanno studiato le manifestazioni psichiche dell'astenia nervosa costituzionale, ci parlano di una « congenita deficienza del potenziale psicofisico dei centri nervosi », di una « oscillazione del tono nervoso », e fra i sintomi fisici enumerano il tremore, la titubazione, l'ipotonia muscolare con amiostenia e ipodinamia (A. Morselli).

Ricordiamo a questo proposito che il Deschamps ha pubblicato un'opera pregevole (*Les maladies de l'esprit et les asthénies*, Alcan, Paris, 1919), nella quale espone i suoi concetti originali sulla natura della neurastenia, che egli mette in rapporto con una deficienza dell'energia vitale (2).

Per megilo mostrare le correlazioni che, secondo il mio giudizio, esistono fra la *Myasthenia gravis pseudo-paralytica* e le malattie del sistema motorio extrapiramidale generalmente considerate, ho esumato una preziosa osservazione di Ferrannini (3). Si trattava di due giovani coreici (una fanciulla di 9 e un fanciullo di 10 anni), che vediamo in atteggiamento di abbandono e col capo cadente all'indietro rappresentati in una figura, i quali avevano un'impotenza motrice e un'astenia muscolare grave con tutti i caratteri della miastenia di Erb (forma spinale), non mancando nemmeno la reazione elettrica di Jolly. Ora, quest'associazione delle due forme, così chiaramente stabilita, è un altro valido argomento per ammetterne la parentela, e del quale potrebbe valersi chi volesse tentare con me di annettere la malattia di Erb alla patologia del sistema motorio extrapiramidale.

---

(1) LANGELAAN. *Die nervösen Stigmata der Asthenia universalis* (*Stiller*). Neurol Centralbl., 1911, n. 11.

(2) All'amiostenia si oppone l'ipermiostenia, che, per es., è propria degli stati maniacali. La perdita del senso di fatica venne constatata dallo Stradiotti in un paziente con disturbi post-encefalitici (*Soc. Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche in Milano*. Seduta del 10 marzo 1922).

(3) FERRANNINI. *Corea molle, epilessia coreica e miastenia pseudo-paralitica*. Riforma Medica, 1903, n. 26.

La reazione miastenica, com'è noto, non è assolutamente patognomonica della malattia, e la facile esauribilità della contrazione tetanica alla stimolazione faradica dei muscoli può dare tracciati analoghi anche in altri stati patologici, come ad es. nei tumori cerebrali e spinali, nella siringomielia, nella malattia di Friedreich (Kramer), nel morbo di Basedow, nella tetania, nella miastenia di origine periferica (Flora, Roasenda, ecc.), e nella claudicazione intermittente (caso di Goldstein). Una simile «reazione di esaurimento» già da tempo si era riscontrata perfino nell'emiplegia e nella paralisi agitante (Benedikt, Erb, Remak, ecc.). Essa non è altro che un sintoma dell'anormale esauribilità dei movimenti volontari (*Apocamnose* di Goldflam), frequente anche nella *Diskinesia intermittens angiosclerotica* (Favre, Erb, K. Mendel), e può scomparire *intra graviditatem* (Goldflam).

L'astenia, che venne spesso notata da diversi osservatori nelle malattie del sistema motorio extrapiramidale, ad es. nella pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, nelle coree e nel morbo di Wilson (già considerato dall'Anton con la denominazione di *demenza coreo-astenica* (1), come abbiamo potuto constatare in questi ultimi anni, è un sintoma immancabile nelle sindromi parkinsoniane post-encefalitiche ed è così prevalente da stabilire, con altri segni, una differenza fra il morbo di Parkinson classico, differenza che io credo innegabile, contrariamente ai sostenitori della dottrina unitaria, e in accordo con la maggior parte degli osservatori italiani (Negro, Agostini, De Lisi, Massarotti, D'Allocco, Silvestrini, Ponticaccia, D'Antona, ecc.). Tutti quelli che studiarono gli stati miotonici susseguenti alla nevrassite epidemica poterono constatare nei loro malati la facile esauribilità, la debolezza, la stanchezza, la grande spossatezza generale. «Alla fine di una serie di atti ripetuti — scrive D'Antona — ho visto determinarsi, nei casi più gravi, una specie di stato pseudo paralitico, analogo a quello che si osserva nella miastenia» (2).

La miastenia post-encefalitica ha dunque già richiamata l'attenzione degli studiosi, ma in modo speciale, parmi, del Litvak (3), del Ceconi e del Ponticaccia (4). Quest'ultimo, in un suo lavoro denso di pensiero, si è lungamente diffuso sopra un tale sistema che giustamente considera fra i principali della sindrome, e che, come altri avevano già supposto per l'ipertonia (Marinesco, D'Antona, ecc.), egli giudica patogeneticamente connesso con la letargia. Non è probabile — osserva il Ponticaccia — che un'astenia di alto grado e di così lunga durata, talora congiunta a condizioni floride di salute, dipenda da un'azione tossinica, perchè noi non conosciamo astenie post-infettive così persistenti per mesi e per anni. Dopo aver eliminata l'ipotesi, ammessa da qualcuno in questi casi, d'insufficienza endocrinica (ipofisaria, tiroidea, adrenalinica), la possibilità di una polineurite (ricor-

(1) L'astenia, che è sintoma frequentissimo nelle sindromi striate croniche, come c'insegna l'esperienza clinica, è presente anche in quelle acute. Non è vero che la lieve emi-paresi lenticolare di Mingazzini sia unicamente imputabile all'ipertonia, come sospettano i Vogt. Tanto meno è riferibile alla compartecipazione della capsula interna, lungamente incolpata in passato da neurologi i più illustri, e che oggi l'Hall vorrebbe richiamare in causa, dimenticando che una tale ipotesi, per non aver resistito alla prova clinica ed al controllo de' reperti anatomo-patologici, è ormai definitivamente caduta. Una particolare paresi di origine striata può essere fenomeno per sè stante ed esistente; e quantunque sia il prodotto di perturbamenti motorii complessi, si può considerare, per ora, come una paresi prevalentemente «astenica».

(2) D'Antona. *Sulle forme croniche della encefalite epidemica*. Rivista di Patologia nervosa e mentale, fasc. 1-4, 1922.

(3) Litvak. *L'Asthénie de l'Encephalite épidemique et de la Grippe*. Gazette des Hôpitaux, n. 52, 1920.

(4) Ponticaccia. *Postumi dell'encefalite epidemica*. Giornale di Clinica Medica, fasc. X, 1921.

diamo che l'astenia post-grippale venne dal Negro messa in rapporto con leggere neuriti periassili), di una partecipazione cerebellare o di un perturbamento del sistema tonico — perchè il disturbo del tono muscolare è spesso indipendente dal disturbo stenico, — e tanto più verosimilmente quella di uno stato nevrosico (l'esaurimento può infatti insorgere non solo tardivamente ma anche precocemente, fin dall'inizio dell'encefalite), il Ponticaccia conclude dicendo che l'astenia, la quale, notisi bene, può essere, oltre che generalizzata anche localizzata, per es. l'astenia cardiaca, respiratoria, gastro-intestinale, quella di tipo mono- emi- o paraplegico (il Curschmann ha osservato delle forme oftalmoplegiche pure della malattia di Erb), resta un fenomeno di difficile qualificazione, ma devesi probabilmente interpretare «come dovuta a lesioni nervose che impediscono la ricezione da parte del cervello e del cervelletto degli stimoli stenici, e la proiezione alla periferia della normale azione di rinforzo di questi centri».

Eccoci dunque sulla buona via. È già da due anni, che studiando le sindromi distoniche dell'encefalite epidemica io vengo considerando questo fenomeno costante dell'astenia e nutro il sospetto, ognora crescente, che debba essere in rapporto diretto col perturbamento di un sistema speciale, anzi di una funzione stenica specifica, paragonabile se non identificabile con quella tonica (1). Oggi sappiamo come sia il sistema motorio extrapiramidale quello particolarmente vulnerabile dal virus dell'encefalite epidemica. Penso perciò che d'ora innanzi la fisiologia di questo sistema non dovrà considerare soltanto l'influenza che esso esercita sul tono muscolare e sulla regolazione dei movimenti volontari come di quelli automatici, ma dovrà altresì valutare i suoi rapporti con la funzione stenica. In altre parole, alla patologia del sistema motorio extrapiramidale, oltre alla *distonia* e alla *discinesia*, dovrà essere annessa anche la *distenia*.

Ciò detto, notiamo che il Ponticaccia ha mosso il piede anche verso questo campo più preciso, sul quale qui ci troviamo a discutere. Dopo aver vagamente accennato a possibili relazioni fra encefalite epidemica e miastenia pseudo-bulbare, egli infatti riconosce «molteplici punti di contatto fra talune manifestazioni delle due sindromi», pur avvertendo che la reazione miastenica, saggiata in 7 casi col metodo Flora, gli diede reperti negativi. Ma io posso ora additargli un caso tipico, già consegnato nella letteratura. Il Sarbó (2) ha riferito l'osservazione interessante di un professore di 32 anni, che nello stadio acuto dell'encefalite venne colpito da paralisi facciale bilaterale, e per 5 settimane rimase in uno stato letargico al quale residuò una forma patologica cronica, il cui sintoma fondamentale era costituito da un'improvvisa ed estrema stanchezza muscolare, che incoglieva il paziente in ogni atto della vita comune. Dopo un riposo di pochi minuti, l'amiostenia scompariva. Vi fu un periodo di tempo in cui l'ammalato presentò all'esame elettrico — come si è verificato nei due coreici di Ferrannini — una tipica reazione miastenica. Tre casi di encefalite epidemica con la sindrome clinica della miastenia grave vennero riferiti anche da Morris Grossman (3).

Dopo che il Massalongo (1901) aveva pensato che il morbo di Erb fosse dovuto alla debolezza congenita di un sistema neuronico, e dopo che il Finley (1911) aveva trovato in due casi anche la faticabilità degli organi sensoriali, osservando che

(1) Secondo il Roncoroni, «probabilmente i fenomeni tonici, stenici e statici non sono che manifestazioni estrinseche apparentemente diverse di un unico processo fondamentale». *Il Policlinico*, Sez Prat., fasc. 1, 1920

(2) Sarbó *Ueber die Encephalitis epidemica auf Grund der Erfahrungen der Epidemie von* 1900. Orvosi hetilap Jg. 65, n. 34-36, 1921 (ungherese). Refer. in Zentralblatt f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie, 1 februar 1922.

(3) Grossman. *Epidemie encephalitis simulating myastenia gravis*. Journ. of nerv. a. ment. dis. n. 1, 1922.

l'esaurimento non è proprio del solo sistema muscolare (miastenia) e che perciò meglio converrebbe la denominazione di « neuro-miastenia grave », Sidney Kuk e Morris Brande (1913) hanno egualmente sostenuto il concetto che si tratti, non già di una malattia miogena, ma bensì neurogena. L'Albertoni — cit. dal D'Amato — aveva, nella sua monografia sul morbo di Erb, fin dal 1906 richiamata l'attenzione dei patologi sul fatto che, in questa forma morbosa, non si manifesta soltanto una facile esauribilità muscolare, ma anche un affaticamento che colpisce funzioni squisitamente nervose, come sono quelle appartenenti ai grandi meccanesimi degli automatismi (respiratorio, circolatorio, termogenetico, ecc.).

Anche le più recenti ricerche sul comportamento dei muscoli percorsi dalla corrente elettrica, hanno portato Harry Schäffer e Heinrich Brieger a concludere che un disturbo funzionale del sistema nervoso centrale non può essere escluso nella miastenia: « Wir halten uns demnach keineswegs für berechtigt, eine funktionelle Störung des Zentralnervensystems bei der Myasthenie auszuschliessen » (1).

Oggi il D'Amato tenta di fondere le diverse dottrine che si contendono il campo e di dimostrare che invece di opporsi l'una all'altra, esse si concatenano e si completano a vicenda. Noi dobbiamo sempre accogliere con entusiasmo, per poi valutare con ponderazione, ogni dottrina che spunta nel campo ferace della nostra scienza, quand'essa mira ad associare in una sintesi armonica argomenti che prima sembravano discordi, e tende a collegare in una serie interdipendente fenomeni che fin allora apparivano indipendenti.

Pur riconoscendo acutamente che, nel morbo di Erb, si presentano disturbi per certo non imputabili a lesioni dei muscoli, il D'Amato non esclude la loro compartecipazione al processo morboso, e suppone l'esistenza di « speciali alterazioni funzionali, o delle terminazioni neuro-muscolari, o delle fibre muscolari stesse ». Come non rinuncia alla dottrina miogena, così egli non respinge nemmeno quella timica, ma anzi cita i fatti che connettono la fisiopatologia del timo a quella dei muscoli, ammette che il « tossico » generalmente considerato come causa prima della malattia possa partire dal timo patologicamente alterato, oppure da altre ghiandole endocrine, e costruisce un'ipotesi *endocrino-muscolare*. Procedendo nel suo ragionamento con logica deduzione, fa un altro passo innanzi (e qui sta il suo merito) per modo che, dopo aver osservato che la disfunzione del timo e quella di qualsiasi altra ghiandola sanguigna vanno congiunte a « svariati disturbi del sistema vegetativo » — come noi oggi sappiamo per certo — fonda una più completa teoria *endocrino-simpatico-muscolare*, con l'aiuto della quale, egli dice, si possono spiegare tutti i fenomeni morbosi della miastenia di Erb, non esclusi quelli vasomotorî e secretorî, la cui interpretazione fino ad ora ci sfuggiva.

Sono del parere che una tale dottrina segni un reale progresso sulla via, per certo non breve e non piana, che condurrà i neurologi di domani a svelare l'intimo meccanismo patogenetico di questa strana malattia. Io credo però che il passo debba farsi ancora un po' più lungo e più deciso, per arrivare, forse, in minor tempo alla meta. Si può cioè ammettere che non sia soltanto il simpatico quello che forma qui l'anello di congiunzione fra sistema endocrino e muscolare, ma sia in realtà un sistema nervoso più esteso, più specializzato e per così dire più centralizzato: quello motorio extrapiramidale.

Oggi, alla luce delle nuove ricerche sulla fisio-patologia dei corpi striati e del corrispondente sistema d'innervazione motrice, penso adunque che debba essere ripresa in esame e rimessa in onore la patogenesi centrale della paralisi pseudo-bulbare astenica. Un tossico esogeno o endogeno, o una causa debilitante di altra na-

(1) SCHÄFFER und BRIEGER. *Ueber die Muskelaktionsströme bei Myasthenia gravis.* Deutsch. Archiv f. Klinische Medizin, Bd. 138, Heft 1 u. 2, 1921.

tura (anche il trauma fisico e il dolore morale esercitano un'azione ipostenica), agirebbero sopra un sistema funzionale, forse votato per sua debolezza congenita ad una caducità precoce (da Marinesco e da Trocello vennero infatti riferiti dei casi di miastenia pseudo-paralitica familiare).

Sarebbe qui colpito il sistema motorio extrapiramidale non già nella sua *funzione tonica*, ma in un'altra, che per certo gli dev'essere propria: la *funzione stenica*.

Tale componente dinamogenica, corroborante ed energetica, ancora meno nota al fisiologo di quella tonica (che non resta però indenne nella *myasthenia gravis*), venne già contemplata, nelle sue classiche ricerche sul cervelletto, dal Luciani, che la considerò come una «azione di rinforzo».

Oltre alla comune paralisi pseudo-bulbare paralitica di origine genicolata (da lesione della via motrice cortico-bulbo-pontina), oggi noi incominciamo a conoscere l'esistenza di una seconda forma, che è differenziabile dalla prima, che è paragonabile a quella spastica congenita del tipo Oppenheim-Vogt, e che pare sia di origine striata (Lemos, Fischer, Lhermitte e Cornil, Gerstmann e Schilder). Disturbi di questa natura possono osservarsi in malattie del sistema motorio extrapiramidale (Pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, emi-ipertonia apoplettica di Boettiger, sindrome lenticolare acuta di Mingazzini, morbo di Wilson, morbo di Parkinson, sindromi parkinsoniane post-infettive, ecc.).

La malattia di Erb-Goldflam sarebbe adunque la forma *distenica*, anzichè la forma *distonica* della pseudo-paralisi bulbare extrapiramidale. Le manifestazioni dell'affezione in piani corporei sottostanti (collo, tronco e arti), non altro rappresentano che la diffusione dello stesso perturbamento alle vie subcortico-spinali del sistema stenico, nelle quali può anzi in alcuni casi comparire primitivamente (sindrome astenica del sistema motorio extrapiramidale di tipo superiore e di tipo inferiore).

Il Grasset, ne' suoi studi sulla claudicazione cerebrale, aveva distinta anche una «claudication intermittente du mésocéphale»; e noi potremmo più generalmente pensare, nei nostri casi, ad una claudicazione della funzione stenica, il cui esaurimento progressivo o shock repentino (trauma psichico) può produrre la morte istantanea (morte timica), che si verifica specialmente nello *status thymico-lymphaticus* (1).

Queste nuove vedute, che riguardano soltanto il territorio nervoso nel quale probabilmente si svolgerebbe il processo patologico, mentre da una parte non si oppongono alla possibilità di una forma sindromica primitivamente o contemporaneamente miopatica (anche la miotonia può avere un'origine così miogena come neurogena), dall'altra lasciano impregiudicata la questione etiogenetica (infezione, intossicazione endogena o esogena, ecc.), e non escludono una concomitante disfunzione endocrinica (primitiva o secondaria, mono- o pluriglandulare). Io credo anzi fermamente che nemmeno quest'ultima possa far difetto, perchè ho chiara la visione dell'unità funzionale dell'organismo e fondatissimo il concetto di quel *consensus partium* che comprende tutti gli organi e tutti i sistemi (tornano oggi in onore gli studi morfologici del De Giovanni), e del quale — per quanto riguarda il sistema nervoso e quello endocrinico — mi pare che in Italia, il Roncoroni da un lato e il Pende dall'altro, sieno i più convinti e i più strenui sostenitori.

Udine, marzo 1922.

(1) Ved. PIGHINI. Rivista di Patologia nervosa e mentale, fasc. 11-12, 1918.

RECENSIONI

G. MINGAZZINI. *Der Balken* (*Il corpo calloso*). Berlino 1922, Springer edit.

La recentissima monografia del Neuropatologo di Roma, edita dallo Springer nella collezione delle « Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie », diretta da Foerster e Willmans, rappresenta un felice tentativo di riassumere quanto oggi si conosce sui problemi relativi a questa, fra le commessure dell'encefalo, massima.

Il Mingazzini, in questa monografia, seguendo le direttive ed il metodo usato nel suo trattato di « *Anatomia Clinica dei Centri nervosi* » non si è limitato ad una arida esposizione anatomica, ma ha sviluppato e svolto ampiamente l'argomento dal punto di vista fisiopatologico e clinico, basandosi sulle sue esperienze personali e su di una ricca casistica. In modo che il lavoro può considerarsi quanto di più completo si abbia, fino ad ora, su tutte le varie questioni che riguardano il corpo calloso.

Dopo una breve ed efficace introduzione, in cui fa rilevare l'importanza degli studi di altri ricercatori italiani (Dorello, Schupfer, Ayala, Costantini, Giannelli, Milani, Anile, Ciarla, Marchiafava) sull'anatomia, su la fisiologia e su la patologia del corpo calloso, l'A. in un lungo capitolo tratta esaurientemente dell'anatomia macroscopica del corpo calloso, e passa, quindi, a discutere i numerosi problemi che presenta il suo sviluppo onto- e filogenetico. A questa parte, per così dire introduttiva, segue uno speciale capitolo sulle agenesie della trave in cui vengono studiati i 56 casi finora conosciuti di mancanza totale o parziale del corpo calloso: vi sono riportati due casi personali completamente illustrati e che costituiscono un importantissimo contributo allo studio di siffatto argomento. I capitoli sul *tapetum*, sul *ventricolo di Verga* e sulla *circolazione sanguigna del corpo calloso* integrano la parte anatomica della monografia. Segue la parte clinica la quale comprende i paragrafi: sulle *emorragie*, sui *rammollimenti*, sui *traumi*, sui *tumori*, e su le *degenerazioni del corpo calloso* basati sopra una ricca documentazione clinica personale e tratta dalla letteratura più recente.

L'A. quasi in ogni parte del suo lavoro ha saputo sempre mettere bene in evidenza il contributo veramente notevole che sui varii argomenti ha apportato la schiera numerosa degli osservatori nostri. E quando può, rivendica loro la priorità delle ricerche e delle scoperte. Così attribuisce al Verga il merito di avere per il primo (1851) richiamata l'attenzione sul *ventriculus triangularis*, cui perciò ben si addice il nome di *ventriculus Vergae*. E nel capitolo riguardante la degenerazione del corpo calloso, pone in giusta luce le ricerche di Marchiafava e Bignami i quali, esaminando cervelli di alcoolisti, trovarono non di rado una degenerazione limitata ad una porzione delle fibre della trave, e in generale ai due terzi anteriori del suo spessore (in senso verticale), in modo che rimanevano immuni dal processo solo lo strato dorsale e quello ventrale.

La monografia termina con un capitolo sulla fisiologia e la fisiopatologia della trave in cui l'A. sviluppa le proprie vedute su l'anatomia comparata di quest'organo e sulle sindromi dovute alle sue lesioni. Noi qui ci limiteremo a riassumere le principali conclusioni cui l'A. giunge attraverso il suo lungo studio.

Lo sviluppo della trave si effettua nella serie dei mammiferi, dai marsupiali fino alle scimmie, e da queste fino all'uomo. Nella filogenesi lo sviluppo della trave appare, quindi, in dipendenza dello sviluppo del *neopallium*. E come questo compare dopo l'*archipallium*, così la trave compare nella serie degli animali dopo la

commessura anteriore e la commessura dell'ippocampo. Nessuna parte del cervello umano racchiude in sè una così significativa rappresentazione di due funzioni: una in via di regressione, l'altra in via di sviluppo. La prima funzione è di minore importanza, e la sua involuzione data dal periodo di tempo in cui il *Pithecanthropus erectus*, abbandonando il cammino a quattro zampe, assunse quello a due zampe, il quale gli rendeva difficile l'uso dell'odorato. Infatti, le *striae Lancisii*, la *fasciola cinerea*, lo *psalterium*, rappresentano nella trave l'abbozzo di un organo complesso, che nella filogenesi era destinato all'odorato. Invece vediamo prevalere uno sviluppo sempre maggiore nelle scimie, e specialmente nell'uomo, delle parti della trave destinate all'euprassia degli arti superiori, all'interpretazione delle immagini di spazio e al completamento delle funzioni articolari del linguaggio affidate ai due emisferi cerebrali.

L'A. ritiene che si possano distinguere nel corpo calloso tre porzioni: la prima, corrispondente al terzo anteriore (*portio verbalis et praxica*) conterrebbe fibre riunenti le regioni fasico-motorie dei due lati e che quindi sarebbero preposte ad integrare la funzione della parola. Questo segmento contiene inoltre anche fibre per la mimica.

Il segmento medio (*portio praxica* propriamente detta), e in parte il segmento anteriore, conterrebbe in prevalenza fibre destinate a coordinare i movimenti in modo da rendere possibile la così detta melodia cinetica degli arti (fibre per la *taxia* e la *eupraxia* dei movimenti). La lesione di queste fibre produrrebbe disturbi disprassici degli arti di sinistra, sottraendo le aree cortico-motorie destre (di questi arti) al controllo che su di esse esercitano le immagini euprassiche provenienti dai foci corticali di sinistra.

Le fibre del segmento posteriore (*portio sensorialis*) in fine, collegherebbero i foci corticali visivi e uditivi dei lobi temporale e occipitale dei due lati, nonchè la zona di Wernicke di un lato con la zona di Broca controlaterale (fasciculus cruciatus corporis callosi).

Onto- e filogeneticamente il CC. costituisce, quindi, il più importante sistema commessurale fra gli emisferi cerebrali e la principale via di associazione fra di essi. Il suo sviluppo nella razza umana procede pari passo con quello del cervello, o meglio della sua funzione psichica, com'è dimostrato dallo sviluppo dell'organo che va crescendo dagli antropomorfi al negro, da questo all'individuo di razza bianca e dall'uomo normale a quello dotato di più elevate facoltà psichiche.

Quale principale via di associazione il CC. contribuirebbe alla funzione di fissazione degli engrammi necessari per lo svolgimento delle più elevate facoltà psichiche della specie e dell'individuo. L'espressione di Paget, cioè che il corpo calloso rappresenta l'organo delle funzioni intellettuali più elevate, riceve da questo lavoro, entro certi limiti, la migliore conferma.

Ragione di spazio ci impedisce di dare, come meriterebbe, un'esposizione più ampia della monografia del Mingazzini, la quale, la più ricca di dati bibliografici per chiunque vorrà occuparsi dell'argomento, deve considerarsi, per quanto abbiamo detto, opera veramente originale.

ENDERLE.

(FINE DEL VOLUME XXIX (*Sezione Medica*).

Roma, 1922 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

(60)

